Liliana Tarțău Cătălina Elena Lupuşoru

Sub redacția

FARMACOLOGIA EFECTELOR ADVERSE ÎN MEDICINĂ

JUNIMEA

Scanned with OKEN Scanner

Liliana Tarțău Cătălina Elena Lupuşoru

Sub redacția

FARMACOLOGIA EFECTELOR ADVERSE ÎN MEDICINĂ

JUNIMEA
IAŞI – 2009

Scanned with OKEN Scanner

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României

TARȚĂU, LILIANA
Farmacologia efectelor adverse în medicină / Liliana Tarțău, Cătălina Elena Lupuşoru. - Iaşi : Junimea, 2009
ISBN 978-973-37-1350-0

I. Lupuşoru, Cătălina Elena

615.01

© autorii
ISBN 978-973-37-1350-0

Scanned with OKEN Scanner

CUPRINS

CUPRINS.....3

TEXTELE LUCRĂRILOR

DEPENDENȚA DE ALCOOL: IMPLICAȚII CLINICE ŞI SOCIALE
Daniela Chebac, Alina Buture, Alexandru Munteanu, Dr. Odetta Duma, Dr. Liliana Tarțău.....9

ANTIINFLAMATOARELE NESTEROIDIENE: EFECTE ADVERSE, INTERACȚIUNI MEDICAMENTOSE, PRECAUȚII DE UTILIZARE
Sandra Timohe-Tumac, Georgiana Pîntea, Tudor Florea, Anca Raluca Ungureanu, Dr. Liliana Tarțău 17

EFECTE ADVERSE ÎN TERAPIA CU PENICILINE
Cristina Croitoru, Sonia Ungureanu, Dr. Liliana Tarțău.....25

DEPENDENȚA LA NICOTINĂ - IMPLICAȚII SOCIALE ŞI MEDICALE
Cosmina Mărgineanu, Mircea Stoleriu, Dr. Liliana Tarțău.....33

INTOXICAȚIA ACUTĂ ŞI DEPENDENȚA LA BARBITURICE
Sonia Ungureanu, Cristina Croitoru, Dr. Liliana Tarțău.....42

ASPECTE CLINCE ŞI TERAPEUTICE ÎN INTOXICAȚIA CU COCAINĂ
Mihaela Boancă, Prof. Dr. Cătălina Elena Lupuşoru.....49

PARTICULARITĂȚI DE FARMACOTERAPIE LA NOU NĂSCUT ŞI COPILUL MIC
Andrei Luca, Ancuța Dumitroaia, Dr. Liliana Tarțău.....59

EFECTELE SECUNDARE ALE UTILIZĂRII MORFINEI PENTRU TRATAMENTUL DURERII
Dr. Diana Ciubotariu.....67

Scanned with OKEN Scanner

POSIBILE INTERACȚIUNI MEDICAMENTOASE ÎN FUNCȚIE DE CALEA DE ADMINISTRARE
Raluca Olaru, Prof. Dr. Cătălina Elena Lupuşoru.....76

FARMACOTERAPIA GREȚURILOR ŞI VĂRSĂTURILOR PRODUSE DE CHIMIOTERAPIA ANTINEOPLAZICĂ – O METAANALIZĂ
Oana Teslariu, Elena Teslariu, Dr. Liliana Tarțău.....83

FARMACOTERAPIA TOXOCAROZEI – POSIBILE EFECTE ADVERSE
Dr. Roxana-Gabriela Bahnea, Prof dr. Mariana Luca,
Dr. Liliana Tarțău, Dr. Carmen Ripa,
Dr. Ingrid Cojocaru, Dr. Mihaela Cătălina Luca.....96

FACTORI DE RISC ŞI ASPECTE FARMACOTERAPUTICE MODERNE ÎN BOALA ALZHEIMER
Ionela Tănase, Oana Teslariu,
Dr. Maria Koursopoulous, Dr. Liliana Tarțău.....103

REACȚII ALERGICE LA MEDICAMENTE
Diana Cheaito, Oana Isailă, Dr. Andreea Balan,
Dr. Liliana Tarțău.....113

EFECTE ADVERSE LA MEDICAMENTE: MUTAGENEZA, CARCINOGENEZA, TERATOGENEZA
Oana Isailă, Diana Cheaito, Dr. Raoul Vasile Lupuşoru,
Dr. Liliana Tarțău.....121

INTOXICAȚIA CU ACID ACETISALICILIC
Mircea Stoleriu, Cosmina Mărgineanu,
Dr. Magdalena Cuciureanu, Dr. Liliana Tarțău.....129

INTOXICAȚIA ACUTĂ CU ACETAMINOFEN: ASPECTE CLINICE ŞI FARMACOTERAPEUTICE
Alexandra Gogeneață, Dr. Ciprian Ovidiu Vornicu,
Dr. Liliana Tarțău.....137

EFECTELE ADVERSE ALE MEDICAȚIEI ANTIDEPRESIVE
Cristian Plăiaşu, Alina Andronic, Carmen Isache,
Cătălin Nica, Dr. Liliana Tarțău.....143

CONTRACEPȚIA ORALĂ: ARGUMENTE PRO

Scanned with OKEN Scanner

ŞI CONTRA
Dr. Minodora Diaconu, Dr. Allia Şindrilar,
Prof. Dr. Cătălina Elena Lupuşoru.....153

HORMONII DE STRES ÎN INTOXICAȚIA ACUTĂ CU ALCOOL
Dr. Cătălin Diaconu, Prof. dr. Cătălina Elena Lupuşoru.....160

ANTICOAGULANTELE ORALE – INTERACȚIUNI MEDICAMENTOASE
Dr. Florin Apostoae, Dr. Cătălin Diaconu,
Prof dr. Cătălina Elena Lupuşoru.....170

TERAPIA CU BENZODIAZEPIEN: ASPECTE CLINICE ŞI TOXICOLOGICE
Dr. Irina Teodora Cernescu, Prof. Dr. Cătălina Elena Lupuşoru.....183

ROLUL AGENȚILOR OTOTOXICI ÎN TERAPIA SINDROMULUI MENIERE
Dr. Emanuel Chițescu, Prof dr. Cătălina Elena Lupuşoru.....190

EFECTE NEDORITE INDUSE DE PORTUL LENTILELOR DE CONTACT MOI
Dr. Constantin Grigoraş.....197

EFECTELE ADVERSE ALE CORTICOTERAPIEI CRONICE LA NIVELUL SISTEMULUI NERVOS CENTRAL ŞI LA NIVELUL SISTEMULUI MUSCULAR
Cristina Prisăcaru, Constantin-Daniel Puşcaşu,
Dr. Liliana Tarțău.....204

MEDICAMENTELE ŞI SARCINA
Tudor Calistru, Alexandru Iovoaia, Dr. Liliana Tarțău.....211

TOLERANȚA LOCALĂ A MEDICAMENTELOR
Alexandru Iovoaia, Tudor Calistru, Dr. Liliana Tarțău.....217

EFECTELE ADVERSE ŞI INTERACȚIUNILOR MEDICAMENTOASE ALE ANTIACIDELOR, INHIBITOARELOR SECREȚIEI GASTRICE ACIDE ŞI A CITOPROTECTOARELOR
Alina Buture, Daniela Chebac, Andreia Sabău,
Dr. Maura Felea, Dr. Liliana Tarțău.....223

Scanned with OKEN Scanner

PARTICULARITĂȚI DE RĂSPUNS LA MEDICAMENTE – DIFERENȚE ÎNTRE SEXE
Andrioaiei Andreea Elena, Cristina Mihaela Ghiciuc.....230

CONSIDERAȚII ASUPRA "INTOLERANȚEI LA ALCOOL" ÎN PREZENȚA MEDICAMENTELOR
Ababii Rareş-Costinel, Pantea Ioana-Alexandra,
Cătălina Elena Lupuşoru, Cristina Mihaela Ghiciuc.....239

Scanned with OKEN Scanner

LISTA ABREVIERILOR

A

Ac - anticorp
Ach – acetilcolina
ACTH – hormonul adrenocorticotrop
AD – Alzheimer Disease
ADN – adenozin dinucleotid
ADP - adenozin difosfat
ADTC – antidepresive triciclice
AIDS - acquired immunodeficiency syndrome
AINS – antiinflamatoare nesteroidiene
Al - aluminiu
AMPc – adenozin monofosfat ciclic
ATP – adenozin trifosfat

B

BHE – bariera hematoencefalică
BRGE – boala de reflux gastroesofagian
BTS –boli cu transmitere sexuală

C

Ca – calciu
CB1, CB2 – subtipuri de receptori canabinoizi
CBT – Cognitive Behavioral Therapy
CCK – colecistokinină
CD – cornul dorsal medular
CO_2 – bioxid de carbon
COX – ciclooxigenază
CNS – central nervous system
CRH – corticotropin releasing hormone
CYP 450 – citocromul P 450

D

DAT – dopamine transporter
DRG – dorsal root ganglia

E

ELISA - Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

F

FDA – Food and Drug Administration
Fe – fier

G

G6PD – glucoză 6 fosfat dehidrogenaza
GABA – gama aminobutiric acid
GCS - glucocorticosteroizi
GI – tract gastroitestinal
GVG – gama vinil GABA
GT –glutamat

H

Hb – hemoglobină
HPA – hypotalamic pituitary adrenal
5 HT_3 – 5 hidroxitriptamina (serotonina)
HTA – hipertensiune arterială

I

i.c.v. – intracerebroventricular

Scanned with OKEN Scanner

Ig - imunoglobulină
IMAO - inhibitori de monoaminooxidază
INR – International Normalized Ratio
ISRS – inhibitori selectivi de recaptare ai serotoninei
i.m. - intramuscular
i.p. - intraperitoneal
i.t. – intratecal

K
K^+ - potasiu

L
LDH – lactic dehidrogenaza
LH – hormonul luteinizant
LMV – larva migrans viscerală
LMO – larva migrans oculară
LSD – dietilamida acidului lisergic

M
MAOIs - monoamine oxidase inhibitors
MEOS – microsomal-ethanol-oxyzing system
Mg - magneziu
MT – Motivational Therapy

N
Na^+ - sodiu
NA – noradrenalina
NADH – nicotinamid-adenin-nucleotid
NE - norepinephrine
NGF – factorul de creştere nervoasă
NK – neurokinina
NK_1, NK_2 – subtipuri de receptori pentru neurokinine
NMDA – N-methyl-D-aspartat
NO – oxid nitric
NSAID – nonsteroidal antiinflammatory drug

O
OMS – Organizaţia Mondială a Sănătăţii
OTC – over-the-counter

P
PBP – protein binding penicilin
PG – prostaglandină

S
s.c. - subcutanat
SERT – serotonine transporter
SI – sistemul imun
SIDA – sindromul imunodeficienţei dobândite
SNC – sistemul nervos central
SSRIs – selective serotonin reuptake inhibitors
STH – hormonul somatotrop

T
TCAs - tricyclic antidepressants
TGI – tract gastrointestinal
THC – tetrahidrocanabinol
TNF_α – factorul de necroză tumorală

U
UGD – ulcer gastroduodenal
U.V. – lumină ultravioletă

W
WB - western-blot test

Scanned with OKEN Scanner

DEPENDENȚA DE ALCOOL: IMPLICAȚII CLINICE ŞI SOCIALE

Daniela Chebac[1], Alina Buture[1], Alexandru Munteanu[1], Dr. Odetta Duma[2], Dr. Liliana Tarțău[1]
UMF Gr.T. Popa Iaşi
[1]Disciplina de Farmacologie, Algeziologie
[2]Disciplina de Sănătate Publică şi Management Sanitar

Abstract: Aim: Presentation of theoretical data regarding clinic and social implications of the alcohol dependence. In common and historic usage, alcoholism or addiction refers to any condition that results in the continued consumption of alcoholic beverages despite health problems and negative social consequences. Alcohol addiction is caused by psychosomatic, social and ideologic problems or may due, to a complexe interactions between psychological and physical features, a certain environment, and a specific attitude towards life. Sudden cessation of long term, extensive alcohol intake is likely to produce withdrawal symptoms, including severe anxiety, tremors, hallucinations and convulsions. Alcoholism can lead people into serious trouble, and can be physically and mentally destructive. Literature data show that currently alcohol use is involved in half of all crimes, accidental deaths, and suicides in the world. Long-term effects of consuming large quantities of alcohol, especially when combined with poor nutrition, can lead to permanent damage to vital organs such as the brain and liver. There are also many health problems associated with alcohol use such as cancer, heart disease and neurologic diseases. In addition, mothers who drink alcohol during pregnancy may give birth to infants with fetal alcohol syndrome. These infants may suffer from mental retardation and other irreversible physical abnormalities. Much more, researches, indicates that children of alcoholic parents are at greater risk than other children of becoming alcoholics. **Keywords:** alcohol, addiction, withdrawal syndrome, side effects.

Rezumat: Scop: Prezentarea datelor teoretice referitoare la aspectele clinice şi sociale ale dependenței de alcool. În mod obişnuit, alcoolismul sau adicția, se referă, la orice situații determinate de consumul continuu de băuturi alcoolice, în ciuda problemelor de sănătate şi a consecințelor sociale negative. Adicția la alcool, e cauzată de probleme psihosomatice, sociale şi ideologice sau poate fi determinată de interacțiunile complexe între factori fiziologici şi fizici, factori de mediu şi o atitudine specific în fața vieții. Oprirea bruscă a ingestiei de alcool la o persoană consumatoare cronică, determină apariția sindromului de abstinență cu o simptomatologie ce include anxietate severă, tremor, halucinații şi convulsii. Alcoolismul poate cauza probleme

Scanned with OKEN Scanner

seriose persoanelor dependente şi poate avea un consecinţe fizice şi mentale distructive. Date din literatură arată faptul că consumul obişnuit de alcool e implicat în jumătate din totalul crimelor, morţilor accidentale, sinuciderilor din lume. Efectele pe termen lung ale consumului unor cantităţi mari de alcool, mai ales în condiţiile unei nutriţii deficitare, poate determina afectări ale organelor vitale, precum creierul sau ficatul. Se mai descriu şi alte probleme de sănătate asociate cu ingestia cronică de alcool, precum cancer, afecţiuni cardiace sau neurologice. În plus femeile gravide ce consumă alcool pe durata sarcinii, pot da naştere unor copii cu sindrom alcoolic fetal. În această situaţie nou născuţii pot suferi de retard mental şi alte anomalii fizice ireversibile. Mai mult, cercetările indică faptul că aceşti copii proveniţi din părinţi alcoolici, prezintă un risc mai mare de a deveni alcoolici, decât alţi copii. **Cuvinte cheie:** alcool, adictie, sindrom de abstinenţă, efecte adverse.

1. Date generale:

Alcoolismul reprezintă fenomenul complex, individual şi social din marea grupă a toxicomanilor, considerată în prezent o problemă mondială de sănătate publică (după bolile cardio-vasculare, mintale şi cancer).

Este o problemă de sănătate fizică şi mintală cu urmări sociale de o gravitate excepţională, un flagel a cărui amploare este adesea mascat prin faptul că ravagiile sunt multiple, diverse si insidioase. Alcoolismul sau adicţia la alcool etilic poate să fie definit prin trei factori: deteriorare psihică, comiterea de acte antisociale şi consum excesiv de băuturi alcoolice. (Morse R.M. et al., 1992)

Alcoolismul este o boală cronică şi progresivă, caracterizată prin pierderea controlului asupra consumului de alcool şi care are drept consecinţă apariţia unor serioase probleme sociale, fizice şi psihice, atât pentru persoana alcoolică cât şi pentru comunitate.

Alcoolismul presupune:

- dependenţă de alcool;
- abuzul de alcool;
- impregnaţia/intoxicaţia cu alcool;
- toleranţa faţă de alcool;
- prezenţa sindromului de sevraj alcoolic; (Reyes A., 2001)

Dependenţa la alcool reprezintă nevoia imperioasă de a ingera băuturi alcoolice. Au fost folosiţi şi alţi termeni ca: eufomanie, toxicomanie, obişnuinţă, adicţie. Alcoolul produce dependenţa după trei zile de administrare cronică. (Boişteanu.P, 1995).

Fenomenul îmbracă de fapt, două aspecte :

Scanned with OKEN Scanner

- *dependența psihică:* impulsul psihic nestăpânit de a continua consumarea de alcool şi este determinat de factori farmacologici, psihologici şi sociali. Faptul că sub influența alcoolului apare o impresie, relaxare, duce la dorința repetării consumului, rezultând dependența psihică.
- *dependența fizică:* evoluează paralel cu dezvoltarea toleranței; se evidențiază prin sindromul de abstinență; oprirea consumului de alcool la băutorii cronici este urmată după câteva ore de manifestări zgomotoase, uneori grave. (Sutton P.M., 2007) (Goodwin D.W., 2000)

Sindromul de abstinență alcoolică se produce în condițiile suprimării bruşte a consumului de alcool la o persoană adictivă. Imediat după suprimarea alcoolului apar reacții vegetative, iar uneori se declanşează un "delirium tremens" asemănător celui după un consum exagerat de alcool în care apare ca element specific halucinația şi iluzia plurisenzorială (vizuală şi tactilă). (Reyes A., 2001)

2. Manifestări clinice ale dependenței de alcool

2.1. Afectarea hepatică

Organul care este întotdeauna afectat de abuzul de alcool este ficatul. Afecţiunile acoperă o paletă largă de boli începând de la steatoza hepatică, hepatita acută sau cronică, până la ciroza hepatică. Atrofierea ficatului poate fi adusă la stagnare prin abstinență, dar nu este reversibilă.

Cercetând literatura de specialitate am constatat că acțiunea hepatotoxică a alcoolului este susținută de următoarele date: mortalitatea prin ciroza scade paralel cu reducerea importanța a consumului de alcool, renunțarea la alcool creşte semnificativ rata de supraviețuire a ciroticilor comparativ cu cei care continuă sa bea. (Smart L., 2007)

Toxicitatea biochimică a alcoolului asupra ficatului nu se datorează etanolului, ci consecințelor metabolismului acestuia. Aceste efecte sunt agravate prin lipsa mecanismelor de feebbeck, care să ajusteze rata oxidării etanolului la starea metabolică a hepatocitului şi incapacității alcoolului, spre alte surse majore de calorii, de a fi stocat sau metabolizat la nivelul țesuturilor periferice. Complicațiile cirozei hepatice sunt: apariția hemoroizilor, a varicelor esofagiene (care prin ruptură duc adesea la moarte) şi a ascitei. (Cherpitel C.J., 1993) (Dufour M.C. et al., 1993)

Deoarece ficatul nu doare, leziunile nu sunt observate decât târziu şi uneori doar întâmplător, la analize de laborator efectuate de rutină. La început pacientul poate prezenta manifestări clinice minore, reprezentate doar o stare de balonare şi eructații frecvente, care deseori sunt trecute cu vederea. (Voicu V. et al., 1998)

Scanned with OKEN Scanner

De asemenea, uneori apare o presiune sub arcada coastelor drepte sau meteorism, iar mai târziu se inregistrează pierderea poftei de mâncare, epuizare rapidă, uneori tulburări de potență și de apetit sexual, precum și stare de greață și vărsături.

Prin lezarea progresivă a celulelor hepatice este prejudiciată sinteza proteinelor, ceea ce duce printre altele la probleme de sângerare și la scăderea imunității organismului. (Voicu V., 1997)

Traumatismele mici pot declanșa sângerări interne și externe intense, alcoolicul devenind tot mai expus infecțiilor. (Soyk M., 2002) (Reys A., 2001)

Diversele efecte ale alcoolului asupra metabolismului pot datora intervenției NADH (nicotinamid- adenin-dinucleotid redus) în ciclul ADH (alcooldehidrogenazei), sau interacțiunii cu alte funcții ale microsomului implicat în oxidarea alcoolului: sistemul MEOS – sistemul microzomal de oxidare a etanolului (microsomal- ethanol- oxyzing system).

La acestea se mai pot adăuga și efectele provovate de metaboliții alcoolului: acetaldehida și acetatul. (Brick J. et al., 1999) (Cherpitel C.J., 1993)

Consumul ridicat de alcool pe termen lung are ca efect punerea in functiune la nivelul ficatului a unui mecanism suplimentar de catabolizare a alcoolului și anume sistemul microzonal de oxidare a etanolului (MEOS), care va prelua până la două treimi din catabolizarea cantității crescute de alcool.

Astfel se explică faptul că alcoolicii pot metaboliza și suporta să ingere cantități din ce în ce mai mari de alcool. Dar activitatea sistemului MEOS este declanșată, chiar și după perioade lungi de întrerupere a consumului, de cantități mici de alcool, producându-se o dorință puternică de a ingera o mai mare cantitate de băuturi alcoolice. Aceasta împiedică revenirea la consumul controlat. (Gordis E., 1998) (Voicu V. et al., 1998)

2.2. Efecte adverse pancreatice

Afecțiunile pancreatice sunt destul de dureroase. De aceea persoana în cauză se prezintă rapid la medic și își impune pauze în consumul de băuturi alcoolice. De asemenea, se poate ajunge la diabet zaharat. În general, întregul aparat digestiv, de la cavitatea bucală, esofag stomac și până la intestin, poate fi lezat grav. Se poate astfel ajunge la boli letale.

De exemplu, consumul permanent de alcool se asociază un risc de zece ori mai mare de îmbolnăvire de cancer esofagian. Există și alte forme de cancer ce pot apare mai des la persoanele care abuzează de alcool. Este vorba de cancerul bucal, laringean, intestinal, iar la femei cel mai frecvent cel mamar. (Dufour M.C. et al., 1993) (Smart L., 2007)

Scanned with OKEN Scanner

2.3. Efecte adverse gastrointestinale

Incapacitatea progresivă a intestinului subţire de a absorbi substante vitale (proteine, vitaminele A şi C) este responsabilă şi de tulburările nervoase de origine somatică.

Studiile clinice efectuate au dus la observarea faptului că la alcoolici există concentraţii sanguine scăzute de calciu, fosfaţi şi vitamină D, care se asociază cu pierderea însemnată de masă osoasă. Ca urmare creşte pericolul de apariţie a unor fracturi. (Soyk M., 2002)

2.4. Efecte adverse neurologice

Afectarea nervilor membrelor (polineuropatie) se exteriorizează prin furnicăaturi, întepături sau arsuri la nivelul membrelor inferioare sau superioare. Sensibilitatea pielii în aceste zone poate fi deosebit de mare sau, dimpotrivă, poate lipsi în totalitate. În final, apare nesiguranţă în mers sau chiar incapacitatea persoanei de a merge. (Sutton P.M., 2007) (

2.5. Efecte adverse cardiace

Sub incidenţa suferinţei alcoolice intră şi muşchiul cardiac (cardiomiopatie etanolică). Date din literatură evidenţiază faptul că în lume, anual, de patru ori mai mulţi alcoolici mor din cauza tulburărilor cardiace decât de ciroză hepatică. Trebuie ţinut cont de faptul că majoritarea alcoolicilor sunt şi mari fumători, astfel încât cauzele mortalităţii sunt complexe. La toate acestea se adaugă efectul alcoolului de a crea determina creşterea presiunii arteriale. Aceasta devine periculoasă la o cantitate de alcol de la 240g pe săptămână in sus, adică peste un litru de bere pe zi. (American Psychiatric Association, 1994)

2.6. Efecte adverse metabolice

La bărbaţi se reduce cantitatea de hormon sexual testosteron eliberată, astfel încât lipsa apetitului sexual şi impotenţa, tulbură viaţa sexualăa alcoolicului. Acesta pierde astfel un întreg domeniu de plăceri din viaţă şi în mod automat se simte şi mai legat de drogul său. (Goodwin D.W., 2000)

2.7. Efectele nervos centrale

Cel mai important organ afectat la fiecare abuz de alcool este creierul, datorită faptului că celulele nervoase nu au capacitatea de a se regenera.

Scanned with OKEN Scanner

La fiecare consum de alcool în cantităţi mari se distrug câteva mii de astfel de celule. Deoarece omul dispune de câteva miliarde de neuroni, distrugerea acestora se face resimţită clinic, abia dupa câtva timp, manifestările fiind observate mai ales de cei din anturajul persoanei alcoolice. (Crews F., 2003)

Psihosindromul organic, cum este denumită aceasta tulburare, decurge în cele mai multe cazuri nespectaculos, performanţele creierului se reduc treptat, ceea ce se concretizează în scăderea capacităţii de memorizare, de înţelegere, precum şi de pierderea spiritului critic şi a discernământului. Modificările de caracterce pot apare, se concretizează prin alterarea sentimentelor, prin indispozitii frecvente şi o schimbare bruscă a stărilor afective. Mişcările trupului devin neajutorate şi rigide. Expresia feţei este nemişcată, ca o mască. (Eckardt M.J. et al., 1998)

Este de la sine înteles ca nici sistemul nervos nu este ocolit de acţiunea toxică a alcoolului şi din păcate asupra se exercită cel mai nociv efect. Acţiunea alcoolului asupra sistemului nervos central se desfăşoară progresiv, leziunile organice fiind de grade variate, în strânsă corelaţie cu cantitatea de alcool din sânge şi cu ritmul consumului. (Smart L., 2007)

2.8. Sindromul alcool fetal

La gravide apare alt pericol grav al adicţiei, alcoolul provoacând leziuni grave fătului, care va dezvolta embriopatie alcoolică.

Femeile gravide ce consumă alcool pe durata sarcinii, pot da naştere unor copii cu sindrom alcoolic fetal. În această situaţie nou născuţii pot suferi de retard mental şi alte anomalii fizice ireversibile. Mai mult, cercetările indică faptul că aceşti copii proveniţi din părinţi alcoolici, prezintă un risc mai mare de a deveni alcoolici, decât alţi copii. (Clarren s.K. et al., 2001) Chiar şi "inofensivul" păhărel înainte de masa este mult mai periculos decât se poate estima. Fătul este cel mai afectat în special primele luni de sarcină. Aproximativ una din trei femei care abuzează episodic de alcool în această perioadă de sarcină, pot naşte un copil cu malformaţii. Modificările apărute la produsul de concepţie constau în debilitate mintală, nanism, modificari ale cutiei craniene. (Clarren S.K. et al., 2001)

În schimb femeile dependente de alcool care nu consumă alcool pe durata sarcinii, pot aduce pe lume copii sănătoşi la fel ca orice altă femeie. (Sutton P.M., 2007)

3. Efectele sociale ale dependenţei de alcool

În alcoolism, comportamentul agresiv se distinge prin agresivitatea sa, riscul de declanşare fiind de 20 mai mare decât la populaţia generală, cu menţiunea că la sexul masculin acest risc se majorează la 60 de ori. (American Psychiatric Association, 1994)

Scanned with OKEN Scanner

Principalul factor de responsabil de violența intrafamiliale, atât în țara noastră, cât şi în lume este reprezentat de consumul de alcool, atât la bărbați, dar şi la femei.

Multiplele implicații ale alcoolismului fac din această boală un element asociat depresiei, o dramă a individului (alcoolismul cronic) şi o dramă a familiei (alcoolismul de cuplu). Totodată, alcoolul aduce destrămarea familiilor, la dezintegrarea persoanelor din viața socială şi activitatea profesională. (Badowy A.A.B., 1998)

Actele şi tentativele autolitice pot surveni în toate fazele intoxicației etilice având o frecvență crescută în faza depresivă a alcoolizării precum şi în starea reactivă de coloratură depresivă post intoxicație acută, când pacientul realizează situația sa. De asemenea, nu sunt de neglijat efectele exceselor alcoolice, atacurile de panică şi actul suicidar. (Voicu V., 1997)

Se poate vorbi, într-o primă fază despre un sindrom presuicidar, caracterizat prin trei simptome fundamentale: tendință spre interiorizare, auto-agresivitate, fantezii autolitice din ce în ce mai frecvente. (Cosci F. et al., 2007) (Soyk M., 2002)

Consumul abuziv de alcool determină în continuare un procent ridicat a actelor criminale. Statisticile arată că aprximativ 4 din 10 crime violente implică ca factor favorizant consumul de alcool şi de asemenea la 4 din 10 accidente rutiere, se pune în discutie aceeşi cauză. Şi aproape 4 din 10 criminali recunosc faptul că au consumat alcool în timpul săvârşirii actelor de agresiune. (American Psychiatric Association, 1994)

Bibliografie selectivă:

1.***American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, edition 4 (DSM-IV). American Psychiatric Association Publishers, Washington DC, 1994.

2.Badawy A.A.B., Alcohol, aggression, and serotonin: Metabolic aspects. *Alcohol*, 1998, 33: 66–72.

3.Boişteanu P., *Alcoolism şi comportament*, Ed. Moldova, Iaşi, 1995.

4.Brick J., Erickson C., Drugs, The Brain and Behavior: *The Neuropharmacology of Abuse and Dependence*. Haworth Medical Press, 1999, New York.

5.Cherpitel C.J., Alcohol, injury, and risk-taking behavior: Data from a national sample. *Alcohol Clinical Experimental Research*, 1993, 17: 762–766.

6.Clarren S.K., Randels S.P., Sanderson M., Fineman, R.M., Screening for fetal alcohol syndrome in primary schools: A feasibility study. *Teratology*, 2001, 63: 3–10.

7.Cosci F., Schruers K.R., Abrams K., Griez E.J., Alcohol use disorders and panic disorder: a review of the evidence of a direct relationship. *J. Clin. Psychiatry.*, 2007, 68 (6): 874–80.

Scanned with OKEN Scanner

8. Cowley D.S., Alcohol abuse, substance abuse, and panic disorder,. *Am. J. Med.*, 1992, 92 (1A): 41S–48S.
9. Crews F., The Effects of Alcohol Abuse on the Brain, In: Brick, J. (Ed.), *Medical Consequences of Alcohol and Drug Abuse*, Haworth Medical Press, 2003, pp 165-266
10. Dufour M.C., Stinson F.S., Caces M.F., Trends in cirrhosis morbidity and mortality: United States. *Seminars on Liver Disease*, 1993, 13: 109–125.
11. Eckardt M.J., File S.E., Gessa G.L., Grant K.A., Guerri C, Hoffman P, et al., Effects of moderate alcohol consumption on the central nervous system. *Alcohol Clin. Exp. Res.*, 1998, 22:998-1007.
12. Goodwin D.W. *Alcoholism*, the Facts (3rd edition ed.). Oxford, UK; New York, NY: Oxford University Press, 2000.
13. Gordis E., The neurobiology of alcohol abuse and alcoholism: Building knowledge, creating hope. *Drug and Alcohol Dependence*, 1998, 51: 9–11.
14. Morse R.M., Flavin D.K., The definition of alcoholism. The Joint Committee of the National Council on Alcoholism and Drug Dependence and the American Society of Adiction Medicine to Study the Definition and Criteria for the Diagnosis of Alcoholism. *JAMA*, 1992, 268 (8): 1012–4.
15. Reyes A., *Alcohol Adiction - Alcohol Dependence*, Ballenberg Sally BS Edition, 2001.
16. Smart L., *Alcohol and Human Health*. Oxford, UK: Oxford University Press, 2007.
17. Soyka M., Alcohol-Related Disorders". in Neil J. Smelser and Paul B. Baltes. *International Encyclopedia of the Social & Behavioral Sciences*. 2002, Amsterdam, The Netherlands; Elsevier. pp. 359–365.
18. Sutton P.M., Alcoholism and Drug Abuse. in Michael L. Coulter, Stephen M. Krason, Richard S. Myers, and Joseph A. Varacalli. *Encyclopedia of Catholic Social Thought, Social Science, and Social Policy*. 2007, Toronto, Canada; Plymouth, UK: Scarecrow Press. pp. 22–24.
19. Voicu V. *Toxicologie Clinică*; 1997, Editura Albatros, Bucureşti.
20. Voicu V., Macovei R., Miclea L. *Ghid de toxicologie clinică*, 1998, Editura Amaltea, Bucureşti.

Scanned with OKEN Scanner

ANTIINFLAMATOARELE NESTEROIDIENE: EFECTE ADVERSE, INTERACȚIUNI MEDICAMENTOSE, PRECAUȚII DE UTILIZARE

Sandra Timohe-Tumac, Georgiana Pîntea, Tudor Florea, Anca Raluca Ungureanu, Dr. Liliana Tarțău
UMF Gr.T. Popa Iaşi
Disciplina de Farmacologie, Algeziologie

Abstract: Aim: Theoretical presentation of the nonsteroidal antiinflammatory drugs adverse effects, drugs interactions and precautions of use. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are indicated primarily in inflammation, mild to moderate pain, and fever therapy. They are commonly used to treat the symptoms of arthritis, gout, bursitis, painful menstruation, and headache. They act by inhibiting the synthesis of prostaglandins, leukotrienes, and other compounds that are involved in the inflammatory process. NSAIDs are associated with several side effects. The two main adverse drug reactions, associated with NSAIDs use, are gastrointestinal effects and renal effects. These effects are dose-dependent, and in many cases severe enough to pose the risk of ulcer perforation, upper digestive hemorragia, and death, limiting the use of NSAID therapy. NSAIDs may also cause fluid retention, leading to edema. The most serious side effects are kidney failure, liver failure, and prolonged bleeding after an injury or surgery. Some individuals are allergic to NSAIDs and may develop urticaria, angioedema, even anaphylactic shock, when a drug from this group is taken. Patients with asthma are at a higher risk for experiencing serious allergic reaction to NSAIDs. Individuals with a serious allergy to one NSAID are likely to experience a similar reaction to a different NSAID. **Keywords:** Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, prostaglandins, side effects.

Rezumat: Scop: prezentarea teoretică a efectelor adverse, interacțiunilor medicamentoase şi precauțiilor de utilizare ale antiinflamatoarelor nesteroidiene. Antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS) sunt indicate pentru terapia inflamației, durerii moderate şi a febrei. Ele sunt utilizate în mod obişnuit în tratamentul simptomelor din artrită, gută, bursită, în durerile menstruale şi cefalee. Acestea acționează prin inhibarea sintezei de prostaglandine, leucotriene şi a altor componente implicate în procesele inflamatorii. Administrarea AINS se însoțeşte de o mutitudine de efecte adverse. Cele două principale efecte adverse asociate cu utilizarea AINS, sunt sângerările gastrointestinale şi efectele renale. Aceste efecte sunt dependente de doză şi în multe cazuri sunt severe, cu risc de ulcer perforat, hemoragii digestive superioare şi moarte, fapt ce limitează utilizarea în terapie a AINS. AINS pot cauza de asemenea retenție de fluide, ceea ce

Scanned with OKEN Scanner

conduce la apariția edemelor. Cele mai serioase efecte adverse sunt afectarea renală, hepatică şi sângerările prelungite după lezare sau intervenţii chirurgicale. O serie de persoane sunt alergice la AINS, putând prezenta urticare, angioedem sau chiar şoc anafilactic, în urma administrării medicamentelor din această clasă. Pacienţii cu astm bronşic, prezintă un mare risc de a dezvolta serioase reacţii alergice la AINS. Mai mult chiar, persoanele cu o manifestare alergică severă la un AINS, pot să prezinte reacţii similare la diferite alte antiinflamatoare. **Cuvinte cheie:** antiinflamatoare nesteroidiene, prostaglandine, efecte adverse.

1. Date generale

Antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS) reprezintă una dintre cele mai frecvent utilizate clase de medicamente în masa populației. Studii au arătat că 15% din populația generală foloseşte în mod regulat AINS, iar 50% din consumul de AINS se înregistrează la persoane cu vârstă peste 50 de ani.)

AINS sunt agenți antipiretici, antiinflamatori şi analgezici, care scad producția de prostaglandine prin inhibarea în grade variabile a ciclooxigenazelor: COX-1 şi COX-2 şi a COX-3. (Russell A.L., 1994)

Efectele analgezice şi antiinflamatorii se datorează inhibării biosintezei şi eliberării prostaglandinelor, ce sensibilizează fibrele C nociceptive, la acțiunea unor stimuli, cu blocarea transmiterii senzației dureroase induse de bradikinină, TNFα, interleukine şi alte substanțe algogene.

Acțiunea lor antipiretică este determinată de inhibarea eliberării de prostaglandine la nivelul sistemului nervos central, dar posibil şi datorită vasodilatației periferice, mediate de la nivel central. (Tarțău L., 2008)

Antiinflamatoarele nesteroidiene reprezintă medicația analgezică care se administrează de elecție în durerea pelvină, mai ales în cea de natură inflamatorie, în tratamentul simptomelor din artrită, gută, bursită, şi cefalee. (Furst D.E. et al., 2001)

Ele sunt prescrise pe scară largă, dar în multe situații utilizarea lor este este limitată de riscul efectelor adverse (deosebit de numeroase), de stările patologice asociate, şi de medicația pe care pacientul o primeşte concomitent.

Efectele secundare sunt reprezentate de reacţii adverse: digestive, renale, hepatice, alergice, hematologice, sindroame severe, nervoase şi cardiovasculare. (Katzung G.B., 2007)

2. Efectele adverse

2.1. Manifestări digestive

Scanned with OKEN Scanner

Problema majoră pe care o presupune utilizarea cronică a AINS este reprezentată de complicaţiile digestive, de la simpla durere abdominală la complicaţiile redutabile ale ulcerului gastroduodenal, hemoragia digestivă, perforaţia şi stenozele. (Bjanerson I et al., 1993)

Efectele adverse digestive sunt consecinţa scăderii secreţiei de mucus şi bicarbonat şi creşterea secreţiei clohidropeptice. Manifestările sunt reprezentate de: durere epigastrică, greţuri, vărsături, diaree, pirozis, ulcer gastro-duodenal, hemoragie digestivă, perforaţie. (Llorente Melero M.J. et al., 2002)

Risc crescut pentru reacţii adverse gastrointestinale prezintă: vârsta peste 60 de ani, boala ulceroasă, boala cardiovasculară, alcoolismul, tabagismul, bolile sistemice, dozele mari, asociere a mai multor preparate, corticoterapia concomitentă. (Wolfe M. et al., 1999)

În scopul diminuării efectelor adverse gastrointestinale la pacienţii utilizatori de AINS s-au făcut eforturi susţinute în sensul: optimizării indicaţiilor, reducerii dozelor utilizate, coadministrarii de medicamente cu rol protector digestiv (antihistaminice antiH2, inhibitori de pompă protonică sau citoprotectoare gastrice), precum şi prescrierea inhibitorilor selectivi COX-2.

În legătură cu aceste aspecte, date din literatură evidenţiază introducerea recentă în terapie a unui nou AINS, aceclofenacul, derivat de acid acetic cu structură chimică înrudită cu cea a diclofenacului, ca o molecula originală, selectivă, cu potenţă antiinflamatoare similară cu cea adiclofenacului, dar efecte adverse digestive mult diminuate faţă de AINS tradiţionale. (Baojar R.A. et al., 2003) Prin slaba sa acţiune de inhibitie a COX1, aceclofenacul păstrează un nivel convenabil al prostaglandinelor fiziologice, aceasta explicând profilul de siguranţă gastrointestinal superior al preparatului. (Huskinsson E.C. et al., 2000)

Cercetări recente (efectuate în cadrul laboratoarelor Rotta) au dus la sintetizarea unui medicament nou proglumetacin, derivat indolic obţinut pornind de la structura chimică a proglumidului (antagonist al receptorilor pentru colecistokinină), care manifestă o puternică acţiune antiinflamatoare dar cu o bună protecţie gastrică. Aceste efecte sunt determinate pe de o parte de acţiunea de inhibare predominantă a lipooxigenazei dar şi de activităţi antisecretorii şi citoprotectoare gastrice. (Tarţău L., 2008)

Aceste reacţii sunt explicate în cea mai mare parte de inhibarea ciclooxigenazei-1 constitutive (COX-1) şi, în acest context, inhibitorii selectivi de COX-2 (de exemplu, coxibii) ar putea reprezenta o alternativă pentru pacienţii la care sunt contraindicate AINS inhibitoare neselective ale COX-1 şi COX-2 (Weberschock, 2007).

AINS de tip COX-2 selective oferă beneficii terapeutice maxime, având eficacitate similară cu AINS tradiţionale, dar fără efectele adverse gastrointestinale ale acestora.

Scanned with OKEN Scanner

2.2. Manifestări renale

Efectele adverse la nivel renal, sunt reprezentate de retenție de hidrosalină, disurie, nefrită interstițiară, insuficiență renală acută reversibilă (rar), necroză papilară. (Tarțău L. et al., 2007)

Nefrotoxicitatea este datorată inhibiției prostaglandinelor al cărui rezultat este: vasodilatație, influențarea sistemului renină-angiotensină, efecte asupra vasopresinei, catecolaminelor, scăderea fluxului sangvin renal şi a filtratului glomerular. (Varolli L. et al., 1990)

Risc crescut au persoanele cu vârsta peste 60 de ani, pacienți cu ateroscleroză, nefrite, ciroză hepatică, insuficiență cardiacă congestivă, hipotensiune arterială, cei care urmează tratament cu diuretice, care prezintă hiponatremie, sau cei cu valori crescute ale creatininei.

Date din literatură arată că în special inhibitorii selectivi COX2 trebuie utilizați cu precauție la pacienții cu afecțiuni care predispun la retenție hidrică sau cu afecțiuni renale. (Rang & Dale, 2007)

2.3. Manifestările alergice

Reacțiile alergice la antiinflamatoare nesteroidiene, sunt deseori întâlnite, cu variate forme clinice de la cele uşoare (prurit, urticarie, rinite, tuse, astm), până la cele severe, ce pun în pericol viața pacienților (angioedem, şoc anafilactic).

AINS pot determina reacții imunologice de tip I şi/sau de tipul al III-lea. Multe medicamente indicate pentru efectul lor analgezic pot determina, însă, reacții pseudoalergice. Aceste medicamente pot induce eliberarea de mediatori ai anafilaxiei din mastocite sau bazofile, prin mecanisme neimunologice. În mecanismul de producere nu este implicată producția de IgE, dar manifestarea clinică include simptomele anafilaxiei şi alte simptome asemănătoare reacțiilor alergice (urticarie, bronhospasm, astm bronşic etc.). (Katzung G.B., 2007)

Practica clinică a demonstrat că atât AINS inhibitoare neselective ale COX-1 şi COX-2, cât şi cele inhibitoare selective ale COX-2, determină importante reacții alergice şi reacții pseudoalergice, cu manifestări clinice variate (urticarie, angioedem, conjunctivite şi rinite alergice şi nealergice, bronhoconstricție/criză de astm bronşic, şoc anafilactic) (Furst, 2001) (Weberschock, 2007).

Se estimează că reacțiile alergice la AINS se manifestă la 1% din populația generală, iar la 10% dintre pacienții cu astm bronşic, simptomatologia de tip alergic este indusă de AINS. De asemenea, s-a observat că la pacienții cu sinuzită sau polipoze nazale creşte, cu aproximativ 40%, riscul manifestării alergiilor la AINS. (Tarțău, 2006)

Scanned with OKEN Scanner

Studiile clinice au evidenţiat că, la persoanele cu urticarie, administrarea unor AINS poate determina exacerbarea manifestărilor cutanate (Tarţău, 2006).

Acidul acetilsalicilic (Aspirina®) este unul dintre AINS cele mai frecvent implicate în alergiile/pseudoalergiile manifestate clinic cu diferite grade de severitate, având o incidenţă de aproximativ 20%.

Exacerbarea manifestărilor astmatice este dependentă de doza de acid acetilsalicilic administrată, potenţialul de inducere a bronhospasmului fiind corelat într-o proporţie semnificativă cu gradul de inhibare a prostaglandinelor (PG).

În literatura de specialitate a fost definită „triada Aspirinei", care include: astmul bronşic prin hipersensibilizare la Aspirină plus polipoza nazală plus sinuzită/rinită.

Pe de altă parte, investigaţiile de laborator au evidenţiat că manifestările pseudoalergice, astmul bronşic indus de acidul acetilsalicilic sau de alte AINS, în cea mai mare parte nu sunt realizate prin mecanisme imunologice, cu participarea IgE, ci doar prin acţiunea directă de eliberare a histaminei din mastocite şi bazofile. Aspectul menţionat ar putea explica de ce testările alergologice cutanate nu pot contribui întotdeauna la diagnosticarea manifestărilor respective. Alte reacţii alergice/reacţii pseudoalergice raportate la Acidul acetilsalicilic şi, în general, la salicilaţi, sunt reprezentate de următoarele: rash cutanat, obstrucţie nazală, edem laringian, bronhospasm, angioedem, şoc anafilactic, manifestări care apar în cursul unei ore de la administrarea substanţei active respective. (Tarţău L., 2006)

Pe de altă parte, la pacienţii cu hipersensibilitate la Aspirină, manifestată prin simptome respiratorii şi cutanate, se constată reacţii încrucişate la toate AINS care inhibă COX. (Domingo, 2006).

Unele date experimentale clinice au demonstrat că 95,62% dintre pacienţii unui lot cu hipersensibilitate la Aspirină nu au dezvoltat şi hipersensibilitate la Meloxicam (Domingo, 2006). Aceasta conduce la ipoteza că Meloxicam ar putea constitui o bună alternativă pentru pacienţii cu hipersensibilitate la alte AINS. Oricum, toate datele din literatura de specialitate recomandă testarea iniţială a unui AINS, din punct de vedere al unei posibile alergii şi apoi indicarea acestuia la un pacient (Domingo, 2006).

Un alt grup de AINS utilizat frecvent pentru efectele lor analgezice puternice este reprezentat de derivaţii de acid propionic (Ibuprofen, Ketoprofen, Flurbiprofen). Acestea determină în principal, din grupul reacţiilor imunologice, pe cele de tipul al III-lea, manifestate prin nefrite interstiţiale şi sindrom nefrotic. Diclofenac şi Ketorolac determină urticarie asociată cu niveluri crescute ale IgE în circulaţie (reacţii alergice) (Krøigaard, 2005). Acidul mefenamic poate induce anemie hemolitică autoimună (reacţie imunologică de tipul al III-lea).

Scanned with OKEN Scanner

Coxibii (Celecoxib, Rofecoxib, Valdecoxib, Etoricoxib) determină reacţii alergice/pseudoalergii manifestate clinic prin: angioedem, urticarie, rinoree, conjunctivite (Weberschock, 2007).

2.4. Efectele adverse hematologice sunt reprezentate de: anemie, hemoliză, trombocitopenie, prelungirea timpului de sângerare, agranulocitoză, aplazie medulară, purpură, reducerea concentraţiei plasmatice a fierului, scurtarea duratei de viaţă a eritrocitelor.

2.5. Efectele adverse hepatice sunt rare, ele producându-se în special în cazul administrării unor doze mari, şi sunt reprezentate de: disfuncţii hepatice, colestază în formele uşoare de afectare hepatică, până la hepatocitoliză, sindrom hepato-renal în formele severe.

2.6. Efectele adverse nervoase sunt reprezentate de: cefalee, ameţeli, tinitusuri, sindroame confuzionale, halucinaţii, tulburări auditive, tulburări de vedere, tulburări de auz, neuropatie optică. (Katzung G.B., 2007)

2.7. Cele mai frecvente **efecte adverse cardiovasculare** sunt: infarctul miocardic acut, accidentele vasculare cerebrale.

Experienţa clinică a arătat că în special inhibitorii selectivi COX-2 trebuie utilizaţi cu precauţie la pacienţii cu afecţiuni care predispun hipertensiune, tahiaritmii sau insuficienţă cardiacă. (Rang&Dale, 2007)

2.8. În cursul terapiei cu unele AINS pot apare **sindroame severe** (rar), precum: Lyell, Reye, Stevens-Johnson.

3. Interacţiuni medicamentoase

- administrarea concomitentă a două AINS, a AINS cu glucocorticosteroizi, anticoagulante, sau cu alcool etilic, creşte incidenţa efectelor iritative gastrointestinale şi riscul de producere a sângerărilor;
- cresc toxicitatea digoxinului, litiului, acidului valproic şi metotrexatului;
- scad efectele antihipertensive ale betablocantelor şi inhibitorilor enzimei de conversie;
- antagonizează efectele natriuretice ale diureticelor de ansă şi ale spironolactonei;
- absorbţia gastrointestinală a AINS e diminuată de prezenţa alimentelor în stomac (în special a laptelui);
- antiacidele (care conţin aluminiu sau magneziu) reduc absorbţia gastrointestinală de celecoxib, administrarea lor se va face defazat cu cel puţin 1 oră faţă de celecoxib;

Scanned with OKEN Scanner

- fluconazolul produce creşterea concentraţiei plasmatice a inhibitorilor selectivi COX-2;
- rifampicina determină scăderea nivelurilor serice ale inhibitorilor COX-2; (Rizach M.A., 1997) (Rang&Dale, 2007) (Tarţău L. et al., 2007) (DeVane CL., 2002)

4. Precauţii în utilizare a AINS se recomandă în caz de:

- gastrite şi ulcer gastroduodenal;
- afecţiuni hepatice;
- afecţiuni hematologice (în special tulburări de coagulare), hipoprotrombinemie sau deficienţă de vitamină K;
- astm bronşic, polipoză nazală, angioedeme;
- insuficienţă cardiacă, hipertensiune arterială (HTA) severă, sau alte situaţii care se însoţesc de retenţie hidrică (mai ales în condiţiile utilizării pe termen lung în tratamentul durerii cronice);
- diabet zaharat;
- afecţiuni renale (datorită nefrotoxicităţii lor şi a riscului de apariţie a hiperpotasemiei, în special la vârstnici şi mai ales în condiţiile asocierii cu alte medicamente ce pot produce hiperpotasemie).
- în sarcină (deoarece pot prelungi travaliul, pot determina hemoragii postpartum, pot avea efect teratogen) şi în perioada de alăptare;
- la pacienţii vârstnici sau la cei la care funcţia hepatică sau renală este afectată, dozele vor fi reduse la aproximativ 1/3 – 1/2 din doză;
- administrarea de AINS, poate masca semnele şi simptomele de infecţie;
- răspunsul pacienţilor la AINS este foarte variabil, de cele mai multe ori, în caz de intoleranţă sau lipsă de răspuns la un AINS, inlocuirea acestuia cu un altul dintr-o altă clasă poate, avea succes terapeutic;
- în cazul utilizării cronice a unor doze mari se vor monitoriza hemoragiile oculte în scaun la fiecare 14 zile, iar formula leucocitară, creatinina serică, sumarul de urină, la fiecare 1-2 luni;
- pentru reducerea riscului efectelor iritative gastrice, mai ales la pacienţii predispuşi, se asociază frecvent cu antiacide, sucralfat (1 g de 4 ori pe zi, oral) sau misoprostol (100-200 μg de 4 ori pe zi, oral). (Katzung G.B., 2007) (Tarţău L., 2008)

Bibliografie selectivă:

1. Bjarnason I., Hayllar J., MacPherson A.J., Russell A.S., Side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the small and large intestine in humans, *Gastroenterology*, 1993, 104(6): 1832-47.
2. Baojar R.A, Heras Navarro J, Rodriguez Beltran R, Moreno Alba F. The report of adverse events for Aceclofenac, Meloxicam and Rofecoxib

Scanned with OKEN Scanner

during the first year of commercialization in the United Kingdom. Semergen, 2003; 29 (Suppl 1): 112.
3. DeVane CL, Clinical significance of drug binding, protein binding, and binding displacement drug interactions, *Psychopharmacology bulletin*, 2002, 36 (3): 5–21.
4. Domingo MV, Marchuet MJ, Culla MT, Joanpere RS, Guadaño EM. Meloxicam tolerance in hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006; 16 (6): 364-6.
5. Furst DE, Munster T. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs, Disease-Modifying Antirheumatic Drugs, Nonopioid Analgesics, & Drugs Used in Gout. In: Katzung BG, editor. *Basic & Clinical Pharmacology*, 8th Ed. New York: McGraw-Hill, 2001. p. 596-623.
6. Huskinsson E.C, Irani M., Murray F., A large prospective open-label, multicentre SAMM study, comparing the safety of aceclofenac with diclofenac in patients with rheumatic disease, *Europ. J. Rheum. Inflam.*, 2000; 17: 1–7.
7. Katzung B.G., Basic & Clinical Pharmacology, 10th Edition, Lange Medical Books; McGraw-Hill, Stamford, Connecticut, SUA, 2007.
8. Llorente Melero M.J., Burillo Tenias J.M., Zaragoza Marcet, Comparative incidence of upper gastrointestinal bleeding associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs, *Rev. Esp. Enferm. Dig.*, 2002, 94: 13-18.
9. Rang H.P., Dale M.M., Ritter J.M., Pharmacology, 6th Edition, Williams&Wilkins, Baltimore, Maryland, 2007.
10. Rizach M.A. *Handbook of adverse drug interaction*, New York, 1997, p. 253-2585.
11. Russell A.L., Prescribing NSAIDs for elderly people, *CMAJ*. 1994; 151(9): 1235–1236.
12. Tarţău L. Manifestări alergice în cursul utilizării medicaţiei analgezice. *Clinica* 2007; 11 (3): 10-2.
13. Tarţău L., *Durerea viscerală*, Ed. Polirom, Iaşi, 2008.
14. Tarţău L., Mungiu O.C., *Analgezice şi antiinflamatoare nesteroidiene: ghid practic*, Ed. EditDAN, Iaşi, 2007.
15. Varolli L. et al. Nonsteroidal antiinflamatory agents, *Pharmazie*, 1990, 45, p. 488- 490.
16. Weberschock T.B., Müller SM, Boehncke S, Boehncke WH. Tolerance to coxibs in patients with intolerance to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): a systematic structured review of the literature. *Arch. Dermatol., Res* 2007 Jul; 299 (4): 169-75.
17. Wolfe M., Lichtenstein D, Singh G, Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflamatory drugs. *N. Engl. J. Med.*,1999; 340:1888-99.

Scanned with OKEN Scanner

EFECTE ADVERSE ÎN TERAPIA CU PENICILINE

Cristina Croitoru, Sonia Ungureanu, Dr. Liliana Tarțău
UMF Gr.T. Popa Iaşi
Disciplina de Farmacologie, Algeziologie

Abstract: Aim: Theoretical presentation of the adverse effects during the therapy with penicillins. Penicillin is a group of antimicrobial agents derived from *Penicillium fungi*. They are Beta-lactam drugs used in the treatment of bacterial infections caused by susceptible, usually Gram-positive, organisms. They are not active against the penicillinase-producing bacteria, which include many strains of staphylococci. Beta-lactam drugs work by interfering with the formation of the bacteria's cell wall while it is growing, weakening the wall and killing the bacteria. The group of penicillins is the most common cause of severe allergic drug reactions, including skin reactions and anaphylactic shock. The autoimmune reactions (hemolytic anemia, leukopenia, thrombocytopenia) and the third-type of immunological reactions (neuropathy, interstitial nephritis, Stevens Johnson syndrome) may also occur. Herxheimer reaction is infrequent reaction and usually associated with high doses of parenteral penicillin. The most common side effect of aminopenicillins and of other given orally penicillins, is diarrhea. Nausea, vomiting, and epigastric pain are also frequent. Other adverse effects of penicillins include: hypersensitivity, rash, neurotoxicity urticaria, candidal superinfection. Oxacillin may cause hepatitis. Infrequent adverse effects (0.1–1% of patients) include fever, erythema, dermatitis, angioedema, pseudomembranous colitis. Neurotoxicity and nephrotoxicity are also associated with high doses of penicillins (i.e. seizures, especially in epileptics) and/or for renal failure. In addition, many microorganisms have developed resistance to the penicillins, and serious hospital epidemics involving infants and surgical patients have been caused by penicillin-resistant staphylococci. **Keywords:** penicillin, side effects, allergy, pseudomembranous colitis.

Rezumat: Scop: Prezentarea teoretică a efectelor adverse apărute în cursul terapiei cu peniciline. Grupul peniciline cuprinde agenți antimicrobieni derivați din fungii Penicillinum. Sunt medicamente betalactamice, folosite în tratamentul infecțiilor bacteriene, cauzate în mod obişnuit de germeni Gram pozitivi. Ele nu sunt active împotriva bacteriilor producătoare de penicilinază, care includ mai multe tulpini de stafilococi. Medicamentele betalactamice acționează prin inhibarea formării peretelui bacterian, în perioada de dezvoltare şi produc distrugerea germenului. Grupul peniciline, reprezintă cauza cea mai frecventă de reacții alergice medicamentoase severe, care se

Scanned with OKEN Scanner

caracterizează prin manifestări cutanate şi şoc anafilactic. Reacţiile autoimmune (anemia hemolitică, leucopenia, trombocitopenia) şi tipul al treilea de reacţii imunologice (neuropatia, nefrita interstiţială, sindromul Stevens Johnson) se întâlnesc de asemenea destul de frecvent. Reacţia Herxheimer este o reacţie mai puţin frecventă, fiind asociată în special cu administrarea parenterală a unor doze mari de peniciline. Cel mai comun efect advers al aminopenicilinelor sau al altor peniciline administrate oral, este diareea. Greţurile, vărsăturile şi durerile epigastrice sunt de asemenea frecvente. Alte efecte adverse ale penicilinelor includ hipersensibilitate, rash, neurotoxicitate, urticarie, suprainfecţii cu candida. Oxacilina apoate cauza hepatite. Mai puţin frecvente (la 0,1-1% din pacienţi), sunt febra, eritemul, angioedemul, convulsiile (mai ales la epileptici), colita pseudomembranoasă. Neurotoxicitatea şi nefrotoxicitatea sunt asociate cu doze mari de peniciline (de exemplu convulsii în special la epileptici) şi/sau cu insuficienţă renală. În plus, multe dintre microorganisme dezvoltă rezistenţă la peniciline, ceea ce are ca rezultat producerea unor infecţii spitaliceşti severe la copii şi la pacienţii operaţi, cauzate de stafilococi rezistenţi la peniciline. **Cuvinte cheie**: peniciline, efecte adverse, alergie, colită pseudomembranoasă.

1. Date generale

Penicilinele fac parte din grupul agenţilor antibacterieni care acţionază prin afectarea peretelui celular bacterian.

Acest grup de medicamente au un inel beta-lactamic comun care este responsabil de activitatea lor. (Katzung B.G., 2007)

Agenţi antibacterieni cu structură betalactamică sunt reprezentaţi de următorii compuşi:

- Penicilinele
- Cefalosporinele şi cephamicina
- Monobactamele
- Carbapenemele

Unele sunt susceptibile la atacul enzimatic al beta-lactamazei (penicilinaze, cefalosporinaze), dar unele sunt structural modificate ceea ce le conferă o rezistenţă la aceste enzime, lărgindu-se astfel spectrul antibacterial al substanţei.

Penicilinele sunt chimioterapice antibacteriene naturale sau de semisinteză, a căror structură centrală este alcătuită dintr-un inel beta-lactamic legat de o tiazolidină (acidul 6 amino penicilanic) şi care diferă între ele prin catena laterală fixată la nivelul grupării amino. (Rang&Dale, 2007)

Principalele caracteristici ale grupului betalactamic sunt:

- efecte bactericide. Efectul antibacterian (bactericid) este rapid şi de durată relativ scurtă.

Scanned with OKEN Scanner

- elementele esențiale ale mecanismului de acțiune antibacterian:
  - bacteriile conțin, la exteriorul membranei citoplasmatice, receptori țintă (protein binding penicillin - PBP) ce permit fixarea betalactaminelor; fiecare bacterie având un anumit număr de receptori PBP şi fiecare betalactamină se poate fixa numai pe anumiți receptori PBP; (Mcvoy G.K. et al., 2004)
  - betalactaminele acționează asupra peretelui bacterian prin inhibarea transpeptidazei (enzima esențială în sinteza peptidoglicanului - componentă a peretelui bacterian); (Siberry G.K. et al., 2000)
- din punct de vedere al structurilor chimice, betalactaminele se clasifică în: monobactame, dibactame, tribactame; (Katzung B.G., 2007)
- eficiența betalactaminelor este potențată (efect sinergic, aditiv) dacă se asociază o betalactamină cu un antibiotic aparținând altei familii de antibiotice ce prezintă tot efect bactericid, dar alt mecanism de acțiune (de exemplu: aminopenicilină + aminoglicozid). (Beers MH et al., 2004)

Din familia penicilinelor naturale fac parte: benzilpenicilina sau penicilina G, fenoximetilpenicilina sau penicilina V, procainpenicilina, care, în amestec cu penicilina G potasică, conduce la obținerea benzatinpenicilinei (Moldamin), clemizolpenicilinei (Megacillin), iar din cea a penicilinelor de semisinteză fac parte: aminopenicilinele (ampicilina sau aminobenzilpenicilina, amoxicilina), carboxipenicilinele (carbenicilina, ticarcilina), isoxazolilpenicilinele (oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina), ureidopenicilinele (piperacilina, mezlocilina, azlocilina), amidopenicilinele (pivmecilinam, furazlocilina), meticilina, nafcilina. (Katzung B.G., 2007)

2. Efectele adverse al penicilinelor

Principalele efecte adverse care pot apare în urma administrării chimioterapicelor antibacteriene din grupul penicilinelor naturale şi de semisinteză, sunt reprezentate de: reacții de hipersensibilizare (reacții imunologice), manifestări gastrointestinale, tulburări hematologice, afectare renală şi nervos centrală, precum şi reacția Herxheimer, la inițierea terapiei, cu doze mari, în cazul infecțiilor cu anumite specii bacteriene. (Mendelson L.M., 1998) (Mcevoy G.K et al., 2004)

2.1. Reacțiile de hipersensibilizare

Reacțiile adverse alergice (imunologice tip I) reprezintă efecte nocive ale medicamentelor, mediate prin mecanism imun.

Scanned with OKEN Scanner

Ele sunt independente de doză, putând apărea chiar şi la doze foarte mici deoarece presupun o sensibilizare prealabilă. Unii autori precizează faptul că frecvenţa generală de apariţie a reacţiilor alergice la administrarea penicilinelor se situează în jurul a 10%.

S-a descris o predispoziţie, care e probabil determinată genetic, ce presupune o succeptibilitate crescută a unor persoane de a prezenta manifestări alergice. (Adkinson N.F., 1998) (Gruchalla R.S. et al., 2006)

Riscul e mai mare pentru administrarea locală şi mai mic pentru administrarea orală. Alergia e specifică la o anumită substanţă, dar poate cuprinde şi compuşi înrudiţi structural. (Apter AJ et al., 2004)

Reacţiile sunt, spre exemplu, comune pentru toate penicilinele. Pentru dezvoltarea alergiei e necesar ca medicamentul, în general cu moleculă mică, să formeze compuşi conjugaţi prin legarea covalentă de o polipeptidă sau proteină din organism. Uneori determinantul antigenic este un metabolit al medicamentului (de exemplu: derivaţii peniciloil pentru peniciline). (Alecu M et al., 2002) (Blanca M et al., 2001)

Deşi prevalenţa exactă a reacţiilor alergice la peniciline este necunoscută, se estimează totuşi că aceste efecte adverse, apar la aproximativ 2% din pacienţii trataţi cu astfel de chimioterapice antibacteriene.

Oricum, există date statistice care evidenţiază că, la mai mult de 20% din pacienţii internaţi în spital, se raportează antecedente de alergii la peniciline. Cele mai multe din aceste reacţii sunt reprezentate de rash cutanat, urticarie şi leziuni maculare, în timp ce reacţiile severe, de tipul şocului anafilactic sunt mult mai rare. (Apter A.J. et al., 2004)

Penicilinele sunt compuşi chimici haptenici, cu greutate moleculară mică (300 dal), care pentru a deveni imunogenice, este necesar a se lega de un substrat macromolecular, frecvent o proteină. (Dykewicz M.S. et al., 2006)

Pentru peniciline au fost identificaţi un determinant antigenic major-benzilpeniciloil şi câţiva determinanţi antigenici minori: penicilina cristalină, benzilpeniciloat şi alfa benzilpeniciloilamina. (Blanca M et al., 2001)

Determinanţii antigenici minori sunt implicaţi predominat în reacţiile alergice de tip şoc anafilactic (ce se instalează în mai puţin de 1 oră de la administrare şi au potenţial letal mai mare), în timp ce determinanţii majori sunt asociaţi, în principal, cu reacţii de tip întârziat (ce debutează în intervalul 1-72 ore de la administrare şi sunt reprezentate, în principal, de urticarie).

Manifestările clinice ale recţiilor imunologice la peniciline au un grad de variabilitate foarte mare în ceea ce priveşte gravitatea, în funcţie de tipul medicamentului folosit, afecţiunea pentru care se administrează chimioterapicul şi statusul imun al pacientului.

Scanned with OKEN Scanner

Calea de administrare intravenoasă este cel mai adesea implicată în producerea reacţiilor alergice; terenul atopic şi alergia la mucegaiuri nu constituie factori de risc pentru alergia la peniciline. (Mendelson L.M., 1998) (Katzung B.G., 2007)

- **reacţii imunologice de tip I** - anafilactic, medial de IgE (urticarie, edem laringian, bronhospasm, hipotensiune arterială); apar precoce, sau rareori, tardiv în cursul tratamentului şi pot persista (ore / zile) dupa oprirea medicatiei;

- **reacţii imunologice de tip III**- leziuni produse de complexe imune circulante (cu IgG/IgM) depozitate extravascular, cu participarea complementului (boala serului, febra medicamentoasă, unele vasculite); manifestările apar, de obicei, după 1 - 3 săptămâni de la întreruperea tratamentului, atunci când substanţa activă sau metabolitul său nu mai există în organism; (Rang&Dale, 2007) (McNeil D., 2007)

Înainte de instituirea tratamentului cu peniciline sau cefalosporine (alergia este încrucişată), pe orice cale şi în orice doze, se impune investigarea anamnestică minuţioasă, pentru decelarea eventualelor reacţii alergice specifice în antecedente şi evitarea accidentelor de acest tip; prudenţă la bolnavii cu diferite afecţiuni alergice; folosirea în aplicaţii locale trebuie evitată (provoacă frecvent sensibilizare). (Katzung B.G., 2007) (Dykewicz M.S. et al., 2006)

Chimioterapicele din categoria cefalosporinelor prezintă în comun cu penicilinele structura betalactamică, dar gradul reactivităţii incrucişate cu acestea este controversat. Cu toate acestea, pacienţii cu antecedente de alergie la peniciline au un risc mai mare de a dezvolta reacţii la cefalosporine, decât cel estimat pentru populaţia generală. (Wright A.J., 1999)

Dificultatea acestei estimări rezultă din faptul că incidenţa fenomenelor imunologice la cefalosporine. se datorează mult mai frecvent catenelor laterale, decât inelului betalactam.

Se raportează o incidenţă mai mică a reacţiilor imediate în cazul cefalosporinelor de generaţia a 3-a. decât în situaţia administrării preparatelor din primele două generaţii. (Solensky R., 2003)

Manifestări clinice ale reacţiilor imunologice sunt reprezentate de: urticarie (relativ frecvent), iritaţii cutanate, prurit, febră şi eritem multiform.

De asemenea, se mai pot produce: edem angioneurotic, inflamaţii articulare (rar), dermatită exfoliativă, şoc anafilactic, chiar accidente anafilactice acute letale (foarte rar). (McNeil D., 2007)

Scanned with OKEN Scanner

2.2. Reacţii adverse gastrointestinale

Efectele adverse cel mai des întâlnite la nivel gastrointestinal sunt diareea, durerile abdominale, greţurile, vărsăturile. Aceste manifestări digestive apar mai ales la penicilinele cu administrare orală (ampicilina, amoxicilina), şi, probabil, se datorează în mare parte eliminării biliare. Reacţiile gastrointestinale pot fi diminuate dacă medicamentul se administrează în timpul meselor. (Mcevoy G.K. et al., 2004) Ampicilina produce frecvent manifestări de tipul colitei pseudomembranoase. De asemenea, mai rar însă, pot apare disfuncţii hepatice de tipul colestazei.

2.3. Dismicrobism intestinal şi suprainfecţii cu germeni oportunişti

Efecte adverse mai puţin întâlnite sunt: stomatitele şi vaginitele, produse prin suprainfecţii cu Proteus, Pseudomonas, Candida (după distrugerea florei saprofite locale). (Solenky R., 2003)

2.4. Reacţii adverse la doze mari

Simptomele, manifestate după administrarea de peniciline, în doze mari (în special la debutul terapiei) includ: hipersensibilitate neuromusculară agitaţie, halucinaţii, encefalopatie, confuzie, convulsii. (Mendelson L.M., 1998) În funcţie de tipul de sare de penicilină administrat (sodică sau potasică), la doze foarte mari, apar perturbări electrolitice, cu grave repercusiuni asupra aparatului cardiovascular şi asupra funcţiei renale. (Rang&Dale, 2007)

Principalele manifestări ale supradozării cu peniciline, în ordinea frecvenţei raportate sunt reprezentate de:

- anemie hemolitică, leucopenie, trombocitopenie,
- nefropatii (la dozele mari, rareori); (Katzung B.G., 2007)
- reacţie Jarisch Herxheimer, uneori, la prima injecţie de penicilină în sifilis (dozele mari de chimioterapic distrug cantităţi mari de microorganisme, care determină apariţia de endotoxine, ce vor produce această reacţie. (Augenbraun M., 2006)
- accidente toxice, manifestate prin tulburări neurologice de tip convulsii (în special în cazul imipenemului şi penicilinei la doze mari, în context de insuficienţă renală şi patologie cerebrală subiacentă). (Siberry G.K. et al., 2000)

2.5. Rezistenţa bacteriană la peniciline

Rezistenta bacteriană se poate produce în urma tratamentului necorespunzător cu peniciline, prin nerespectarea dozelor prescrise, a intervalului între administrări sau în ceea ce priveşte durata terapiei.

Scanned with OKEN Scanner

Multe dintre microorganisme dezvoltă rezistență la peniciline, ceea ce are ca rezultat, pe de o parte, lipsa de răspuns la terapie şi necesitatea shimbării chimioterapicului, iar pe de altă parte, favorizarea producerii unor infecţii spitaliceşti severe la pacienți cu apărare imunitară deficitară (copii, vârstnici, bolnavi cronici şi la persoane operate), în special, cauzate de stafilococi rezistenți la peniciline, dar şi cu germeni de spital. (Katzung B.G., 2007)

Există patru mecanisme ce pot explica instalarea rezistenței bacteriene la peniciline (procese prin care un microorganism se poate proteja împotriva agenților antibacterieni):

1.- modificarea microrganismului, care produce enzime ce inactivează antibioticul.
De exemplu: β lactamazele inactivează penicilinele; acetilazele inactivează aminoglicozidele. (Beers MH et al., 2004) (Rang &Dale, 2007)

2.- modificarea microorganismului, astfel că penetrarea medicamentului în interior este redusă sau este pompat afară cu viteza mai mare decât cea cu care intră.
De exemplu: absența proteinei membranare la tulpinele rezistente de Pseudomonas aeruginosa previne penetrarea, antibioticelor beta-lactamice, cum ar fi, imipenem. (Mcevoy GK et al., 2004) (Katzung BG, 2007)

3. modificări structurale în moleculele țintă pentru agenții antibacterieni.
De exemplu: afinitatea scăzută pentru proteina bacteriană care leagă penicilina la peretele bacterian, la tulpini rezistente de enterococi, scade legarea cefalosporinelor la aceşti receptori. (Apter AJ et al., 2004) (Rang /Dale, 2007)

4. producerea unei căi derivate anulează efectul agenților antibacterieni.
De exemplu: organisme care dezvoltă mutante de dihidrofolatreductază rezistente la efectul inhibitor al trimetoprimului. (Siberry GK et al., 2000) (Katzung B.G., 2007)

Bibliografie selectivă

1.Adkinson N.F. (Jr.). Drug Allergy. In: Middleton E (Jr.), Reed C., Ellis E., Adkinson N.F. (Jr.), YungingerJ. W., Busse W. W. (eds.). *Allergy. Principles and Practice*. Fifth edition, Mosby, New York, 1998; 1212-1224.

Scanned with OKEN Scanner

2.Alecu M., Alecu S. *Reacţii alergice la medicamente*. Ed. Med., Bucureşti, 2002.
3.Apter A.J., et al. "Represcription of penicillin after allergic-like events." *Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2004,* 113, no. 4: 764–770.
4.Augenbraun M., Syphilis and the nonvenereal treponematoses. In DC Dale, DD Federman, eds., ACP Medicine, section 7, chap. 6. New York: WebMD, 2006.
5.Beers M.H., and Robert Berkow, eds. *The Merck Manual*, 2nd home ed. West Point, PA: Merck & Co., 2004.
6.Blanca M. et al. Clinical evaluation of Pharmacia CAP System RAST FEIA amoxicilloyl and benzylpenicilloyl în patients with penicillin allergy. In *Allergy*, 2001, 56(9): 862-870.
7.Dykewicz MS, Gray HC. Drug allergies. In DC Dale, DD Federman, eds., ACP Medicine, 2006, section 6, chap. 14. New York: WebMD.
8.Gruchalla RS, Pirmohamed M., Clinical practice. Antibiotic allergy. *N. Engl. J. Med.*, 2006, 354 (6): 601–9.
9.Katzung B.G., *Basic & Clinical Pharmacology*, 10th Edition, Lange Medical Books; McGraw-Hill, Stamford, Connecticut, SUA, 2007.
10.Mcevoy G.K., et al. *AHFS Drug Information*, Bethesda, MD: American Society of Healthsystems Pharmacists, 2004.
11.McNeil D. Allergic reactions to drugs. In RE Rakel, ET Bope, eds., Conn's Current Therapy, 2007, Philadelphia: Elsevier Saunders, pp. 908–911.
12.Mendelson LM. Adverse reactions to beta lactam antibiotics. Immunol Allergy Clin North Am. 1998;18:745-757.
13.Rang H.P., Dale M.M., Ritter J.M., *Pharmacology*, 6th Edition, Williams&Wilkins, Baltimore, Maryland, 2007.
14.Siberry G.K., and Robert Iannone, eds. *The Harriet Lane Handbook*, 15th ed. Philadelphia, PA: Mosby Publishing, 2000.
15.Solensky R., Drug hypersensitivity. Medical Clinics of North America, 2006, 90(1): 233–260.
16.Solensky R., Hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics, *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 2003, 24 (3): 201–20.
17.Wright AJ, "The Penicillins," Mayo Clin Proc , 1999, 74(3):290-307.

Scanned with OKEN Scanner

DEPENDENȚA LA NICOTINĂ - IMPLICAȚII SOCIALE ŞI MEDICALE

Cosmina Mărgineanu, Mircea Stoleriu, Dr. Liliana Tarțău
UMF Gr.T. Popa Iaşi
Disciplina de Farmacologie, Algeziologie

Abstract: Aim: Theoretical presentation of the social and medical implications of nicotine dependence. Nicotine is an alkaloid (nitrogenous compound) obtained from the dried leaves of the tobacco plant *Nicotiana tabacum*. Nicotine meets the criteria of a highly addictive drug. It is a potent psychoactive drug that induces euphoria, serves as a reinforcer of its use, and leads to dependence. Specifically, its addictive nature has been found to show that nicotine activates reward pathways—the circuitry within the brain that regulates feelings of pleasure and euphoria. Smoke from cigarettes, cigars and pipes contains thousands of chemicals, including nicotine. It produces physical and mood-altering effects in the brain that are temporarily pleasing, that spur the continued use of tobacco and lead to dependence. At the same time, quitting tobacco use causes withdrawal-like symptoms, including irritability and anxiety. Nicotine dependence brings a host of health problems. Smokers have significantly higher rates of heart and pulmonar diseases, and cancer. Smoking also increases the risk of infertility in women and the chance of impotence in men. Mothers who smoke while pregnant face a higher risk of miscarriage, preterm delivery, decreased birth weight and sudden infant death syndrome in their newborn. Low birth weight babies are more likely to die or have learning and physical problems. Tobacco dependence is the one of the most leading avoidable cause of disease and premature death in the world. **Keywords**: nicotine, smoke, dependence.

Rezumat: **Scop**: Prezentarea teoretică a implicațiilor sociale şi medicale ale dependenței la nicotină. Nicotina e un alcaloid (compus nitrogenat), obținut din frunzele uscate din planta de tutun *Nicotiana tabacum*. Nicotina întruneşte toate condițiile unui medicament puternic adictiv. Este un medicament psihoactiv puternic, ce induce euforie, fapt ce motivează utilizarea sa şi conduce la dependență. Proprietățile sale adictive se explică prin activarea pathologică a căilor de recompensă din creier, care reglează simțul de plăcere şi euforia. Fumul din tigări şi pipe conține mii de compuşi chimici, inclusiv nicotină. Aceasta produce la nivelul creierului, efecte fizice şi alterări ale dispoziției, care sunt temporar plăcute şi motivează continuarea utilizării, ceea ce conduce la dependență. În acelaşi timp, întreruperea fumatului cauzează simptome asemănătoare sindromului de abstinență, incluzând iritabilitate şi anxietate. Dependența la nicotină determină o serie de probleme de sănătate. Fumătorii prezintă risc semnificativ crescut de boli

Scanned with OKEN Scanner

pulmonare, cardiovasculare şi cancer. Fumatul creşte de asemenea riscul de infertilitate la femei şi tulburări de dinamică sexuală la bărbat. Mamele care fumează în cursul sarcinii prezintă un mare risc de avort, naştere prematură, greutate mică a nou născutului, sindrom fetal de moarte subită. Cel mai frecvent nou născuţii cu greutate mică nu supravieţuiesc sau prezintă probleme de dezvoltare fizică sau psihică. Dependenţa la tutun reprezintă una din cele mai frecvente cauze de boli sau moarte prematură în lume, care ar putea fi evitate. **Cuvinte cheie**: nicotină, fumat, dependenţă.

1. Date generale

Nicotina este principalul alcaloid din frunzele de tutun, în care se găseşte ca sare a acizilor citric şi malic. Este extrasă din frunzele, speciilor de *Nicotiana tabacum*, *Nicotiana rustica*, *Nicotiana americana*. Are formula chimică C10H14N2, fiind o bază terţiară formată dintr-un nucleu piridinic şi un nucleu pirolidonic. Frunzele de tutun uscate conţin 2-8% nicotină. A fost izolată de catre Posselt şi Remann în anul 1828, iar sinteza ei a fost realizată de Pictet în anul 1913. Nicotina este răspândită fie în produsele din tutun folosite în scop recreativ, fie în medicamente folosite în tratamentul sevrajului. (Fagestorn KO et al., 2002)

Surse de nicotină	Conţinut (mg)	Cantitate eliberată (mg)
1 ţigaretă întreagă	13-30	O,5-2
1 ţigară de foi	15-40	0,2-1
1g de tutun prizat	12-16	2-3,5
1g de tutun mestecat	6-8	2-4
1 bucată gumă de mestecat	2-4	1-2
1 plasture cu nicotină	8,3-114	5-22/24h
1 spray nazal cu nicotină	0,5	0,2-0,4

(Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 2006)
(Fagestorn KO et al., 2002)

Datorită volatilităţii şi caracteristicilor sale de liposolubilitate şi hidrosolubilitate, nicotina pătrunde în organism pe toate căile: respiratorie, cutanată, digestivă.

La nivelul mucoasei bucale se absoarbe instantaneu, în timp ce la nivelul mucoasei gastrice se absoarbe mai greu datorită manifestării după ingestie, în primul rând a efectului iritativ şi vomitiv. Absorbţia cutanată este de cele mai multe ori mai rapidă pentru alcaloidul liber, decât pentru sărurile sale cu acizii. Se distribuie rapid în sânge şi traversează bariera hematoencefalică. (Voicu V., 1997)

Nicotina este un toxic puternic, fiind un excitant al parasimpaticului, având şi efecte asemănătoare cu cele ale pilocarpinei.

Scanned with OKEN Scanner

Doze mici de nicotină stimulează receptorii nicotinici situaţi la nivel ganglionar şi la nivelul joncţiunii neuromusculare, producând paralizia descendentă a sistemului nervos central (SNC). Nicotina stimulează şi apoi paralizează centrul vasoconstrictor medular. (Benowitz NL, 1996) (Katzung B.G., 2007)

Acţiunea pe receptorii nicotinici se manifestă dependent de doză:

- la doze mici stimulează aceşti receptori şi determină eliberarea de adrenalină (creşte frecvenţa cardiacă, creşte presiunea sangvină, creşte frecvenţa respiratorie, creşte nivelul sangvin al glucozei);
- la doze mari blochează receptorii nicotinici, determinând efecte toxice (în acest sens utilizată ca insecticid) (Rang&Dale, 2007)

2. Tabagismul

1.2 Aspecte epidemiologice

Tutunul este "un instrument al morţii" în faţa căruia nu poţi rămâne neutru. Pe parcursul câtorva secole fumatul, a fost şi, din nefericire, a rămas un flagel al societăţii umane făcând inconştient victime. În ţările occidentale, după o susţinută campanie antitutun, numărul fumătorilor este în continuă scădere.

În schimb, creşte numărul fumătorilor în fostele ţări comuniste, producătorii occidentali găsind aici o vastă piaţă de desfacere. După Organizaţia Mondială a Sănătăţii, la un fumător din occident care abandonează fumatul apar trei noi fumători din Estul Europei. (Centers for Disease Control and Prevention, 2005)

În prezent, tabagismul este considerat o maladie care are toate atribuţiile unei epidemii sau mai exact ale unei pandemii a secolului. S-a estimat că pierderile anuale nete datorate tutunului, suferite de resursele financiare ale planetei se ridică la 200 miliarde dolari, şi că, fiecărei mii de tone tutun consumat îi revin 650 de morţi şi 27,2 milioane de dolari, pierderi nete pentru economia mondială.

Numărul estimat al fumătorilor în lume se ridică la 1,1 miliarde, din care 800 milioane în ţările în curs de dezvoltare. (Barnea E., 1980) (Mihălţan F. et al., 2001) (Critchley JA et al., 2004)

Nicotina produce dependenţă de 6-8 ori mai mare decât alcoolul, dar la fel de mare ca şi cocaina. 95% dintre fumători sunt dependenţi. Oricare ar fi modul de consum al tutunului (fumat, mestecat sau prizat), nicotina pătrunde în organism prin difuzie. (Benowity NL., 1996) Fumul inhalat ajunge în alveolele pulmonare şi toţi constituienţii sunt absorbiţi. Nivelul maxim al nicotinei în sânge este atins rapid şi există un vârf de nicotinemie la fiecare ţigară fumată. (Voicu V. et al., 1998)

Scanned with OKEN Scanner

80% din nicotină este distrusă la nivel hepatic, iar restul se fixează pe receptorii nicotinici, prin intermediul cărora exercită efectele sale multiple, cele mai importante fiind asupra creierului.

Ea stimulează neuronii care fac parte din sistemul plăcerii şi recompensei. (Şelaru M., 1998) (Breslan N., 2004) Numărul ţigărilor fumate zilnic nu este un indicator fiabil al gradului de tabagism. Două persoane pot fuma acelaşi număr de ţigări, dar una dintre ele poate inhala de 20 ori mai multă nicotină decât cealaltă. (Centers for Disease Control and Prevention, 2005)

Există multe grade de dependenţă de nicotină: uşoară, medie, puternică şi foarte puternică.

Fumatul reprezintă un risc major pentru starea de sănătate. Se extimează că el ucide în lume şase persoane în fiecare minut. Organizaţia Mondială a Sănătăţii atrage atenţia asupra faptului că, până în anul 2020, numărul deceselor se va ridica la 10 milioane de fumători pe an. (Centers for Disease Control and Prevention, 2005)

Studiile făcute în diferite ţări arată că, în majoritatea cazurilor, fumatul începe în timpul adolescenţei şi chiar înainte. Fumatul devine o programare psihică de care nu se poate scăpa, pentru că nicotina determină dependenţă. Această constatare l-a determinat pe dr. David Kessler, comisar al Food and Drug Administration din SUA să declare: "Nicotinodependenţa începe foarte adesea din adolescenţă şi se poate vorbi într-adevăr de o maladie pediatrică".

Studiile efectuate în ultimii 50 de ani au demonstrat că „tutunul ucide" şi nu oricum, ci „mai mulţi oameni decât heroina, cocaina, alcoolul, SIDA, incendiile, crimele, sinuciderile şi accidentele de maşină, luate la un loc". (Doll R. et al., 1994)

În cursul ultimelor decenii, tutunul nu mai este considerat ca un produs care dăunează sănătăţii, ci ca un produs care curmă viaţa. Se estimează că 1.2 milioane de locuitori din Europa mor în fiecare an de boli legate de tabagism. O ţigară fumată înseamnă 11 minute de speranţă de viaţă mai puţin. (Centers for Disease Control and Prevention, 2005)

Fumătorii se îmbolnăvesc de 3,5 ori mai des decât nefumătorii. Tabagismul este principala cauză a deceselor premature şi evitabile. Recunoscut ca produs nociv, tutunul este mai bine tolerat în rândurile tineretului decât alcoolul sau drogurile. (Slade J. et al., 1995) (Popovici M., 1981)

2.2. Aspecte fiziopatologice

Mortalitatea crescută la fumători depinde de numărul de ţigări fumate, de vârsta la care începe fumatul şi de volumul fumului inhalat.

Scanned with OKEN Scanner

La efectele tabagismului trebuie să se mai adăuge pierderea de zile de lucru, prin absenţe din cauza afecţiunilor provocate de fumat şi încărcarea excesivă a serviciilor medicale care se îngrijesc de sănătate. (Cotrău M., 1985) (Mihălţan F et al., 2001)

Studiile demografice, antropometrice, fiziologice şi de laborator, care disting fumătorii de nefumători sunt definitorii pentru diferenţierea acestor grupuri şi pentru determinarea efectelor fumatului:

- fumătorii consumă mai mult alcool, cafea şi ceai decât nefumătorii;
- densitatea şi presiunea sângelui sunt mai reduse, iar ritmul cardiac este mai accelerat decât al nefumătorilor;
- la femeile fumătoare menopauza se instalează mai devreme decât la cele nefumătoare;
- fumătorii au rezistenţa scăzută la efort şi sistem imunitar slăbit, în comparaţie cu nefumătorii;
- evidentă creştere a numărului macrofagelor alveolare pulmonare este prezentă la fumători, iar funcţia şi metabolismul lor sunt alterate;
- fumătorii prezintă o mărire uşoară a hematocritului, a numărului de leucocite şi de trombocite, ca şi o scădere a nivelului vitaminei C în leucocite, a acidului uric în ser şi a albuminei;
- la fumători proporţia între lipoproteinele cu densitate înaltă şi cele cu densiate joasă este redusă. (Critchley JA et al., 2004) (Flomenbaum NE et al., 2006).

Tutunul transformat în fum este mai dăunător. În general, tutunul este folosit în ţigarete, ţigări de foi şi pipă, fiind transformat în fum şi mai puţin este mestecat (ca, de exemplu, în India, Suedia). Transformarea în fum se face la temperaturi care ating 800-900^0 C, ca în veritabilele uzini chimice.

Fumul inspirat pe gură, ocolind prima posibilitate de apărare, nasul, conţine vapori, gaze şi un număr incredibil de mare de particule fine. Aceste substanţe foarte toxice pătrund prin bronhii, până în profunzimea plămânului, la alveole şi produc leziuni la nivelul aparatului respirator, iar prin transfer sanguin în toate organele, până la nivel celular. (Benowitz NL, 1996)

La fumătorii cronici, cilii, care în mod normal au rolul de filtrare a aerului pătruns în trahee şi bronhii, devin rigizi şi, în timp, inactivi nemaiputând realiza rolul lor.

Există trei grupe de fumători:

- **fumătorul cu dependenţă pur comportamentală**; acest tip de fumător consumă sub 5 ţigări pe zi, stoparea fumatului şi reluarea este fără efort;

Scanned with OKEN Scanner

- **fumătorul cu dependenţă comportamentală şi psihică,** care fumează pentru a regăsi efectele psihoactive ale nicotinei, consumă în general 20 sau mai multe ţigări pe zi (funcţie şi de împrejurări). **fumătorul cu dependenţă fizică** asociată unei dependenţe comportamentale, care fumează mai mult de 20 ţigări pe zi (consum constant). (Flomenbaum NE et al., 2006)

2.3 Consecinţele clinice şi sociale ale tabagismului

Principalele organe care sunt afectate de constituienţii fumului sunt: aparatul respirator, aparatul cardio-vascular, sfera O.R.L., aparatul uro-genital, creierul şi sistemul nervos, pielea, tubul digestiv.

Efectele negative de scurtă durată sunt reprezentate de:
- creşterea frecvenţei cardiace, în medie cu 20-30 de bătăi pe minut;
- creşterea tensiunii arteriele;
- lezarea mucoaselor buzelor, limbii şi palatului moale, cu modificarea gustului, favorizând în acelaşi timp apariţia infecţiilor cavităţii bucale;
- îngălbenirea dinţilor;
- iritarea mucoasei naso-faringiene, cu diminuarea sau modificarea selectivă a mirosului, iritarea laringelui şi apariţia tusei, reducerea rezistenţei la infecţii respiratorii;
- iritarea ochilor. (Mihălţan F et al., 2001) (Flomenbaum NE et al., 2006) (Rang&Dale, 2007).

Principalele boli legate direct de tabagism sunt reprezentate de:
- cancer: pulmonar, al laringelui, limbii, gâtului, pancreasului, de esofag, gastric, renal, vezical, de sân, colon, prostată, col uterin;
- leucemie;
- reducerea apărării imunitare a organismului;
- gingivită, ulcer al limbii;
- laringită, faringită, esogfagită;
- distrugera enzimelor digestive;
- hiperaciditate gastrică, gastrită, ulcer duodenal;
- aritmie cardiacă, hipertensiune arterială, angină pectorală, arterite, flebite;
- astm, reducerea capacităţii respiratorii, bronşită cronică. (Flomenbaum NE et al., 2006) (Underner M. et al., 2006) (Katzung BG , 2007)

Fumatul poate întârzia concepţia, iar fumatul în timpul sarcinii poate afecta dezvoltarea fătului. Nou născuţii ale căror mame au fumat în timpil sarcinii cântăresc în medie cu 170g mai puţin decât ceilalţi. Acest efect se datorează probabil unei circulaţii utero-placentară alterate. (Law KL et al., 2003)

Scanned with OKEN Scanner

Mama care fumează în timpul sarcinii prezintă un risc crescut de avort spontan, de deces al fătului, de deces neonatal şi de apariţie a sindromului infantil de moarte subită. Acest risc poate fi mult mai mare în sarcinile care prezintă deja un risc datorat altor factori.

Fumatul în timpul sarcinii poate afecta de asemenea şi dezvoltarea fizică şi intelectuală pe termen lung a copilului. Fumatul a unei singure ţigări de către mamă determină creşterea ritmului cardiac fetal timp de 90 minute din cauza creşterii concentraţiei de carboxihemoblobină. În timp aceasta se poate produce apariţia sindromului tabagic fetal (scăderea lungimii corpului, a circumferinţei toracelui şi a capului, împiedicarea dezvoltării normale intelectuale, emoţionale şi comportmentale). (Huizink AC et al., 2006) (Joad JP, 2000) (Alati R et al., 2006) Fumatul este un factor de risc pentru apariţia permanentă a ridurilor faciale, a osteoporozei la femei şi a disfuncţiilor sexuale la bărbat. (Shiri R. et al., 2006)

Se poate asocia, de asemenea, cu boala Graves, cu cataracte, degenerare maculară, tulburări de somn, scleroza în plăci, reducerea numărului neuronilor. Compuşii fumului de tutun induc sistemul enzimatic microzomal hepatic care este important în metabolismul unor medicamente. (Underner M. et al., 2006)

De exemplu, fumul măreşte metabolismul propranololului, propoxifenei şi teofilinei, ceea ce poate duce la intoxicaţie medicamentoasă sau la tratamente ineficiente. (Katzung B.G., 2007)

Studii recente indică faptul că fumatul a crescut semnificativ printre cei care prezintă afecţiuni depresive majore. Mai mult, încetarea fumatului este mai rară printre fumătorii depresivi, comparativ cu fumătorii nedepresivi. (Breslan N, 2004)

3. Aspecte legislative privind fumatul

Obiectivele specifice ale legislaţiei antitabac în Comunitatea Europeană vizează:

- controlul culturii de tutun, al fabricării, promovării şi vânzării de tutun;
- crearea unei atmosfere în care a nu fuma să fie o normă socială acceptată;
- încurajarea atitudinii publice de a considera fumatul periculos, nesănătos şi inacceptabil social;
- descurajarea tinerilor de a deveni fumători şi permiterea copiilor să crească într-un mediu în care să nu fie incitaţi să fumeze;
- protejarea sănătăţii nefumatorilor şi şi a dreptului lor de a respira un aer pur;

Scanned with OKEN Scanner

- încurajarea fumătorilor de a se lasă de fumat şi cu precădere, a tinerilor, a femeilor (gravide în special), a părinţilor copiilor mici, a persoanelor cu profesiuni care implică responsabilitatea pentru viaţa altora (piloţi, soferi) sau care exercită profesiuni în care trebuie să constituie un exemplu pentru alţii (sănătate, învăţământ);
- justificarea furnizării surselor necesare unor vaste campanii de luptă contra tabagismului.

Standardul European - „Obiectivele unui loc de muncă fără fumat" prevede (Mihălţan F., 2007):

- realizarea unui mediu fără fumat pentru toţi, la locul de muncă şi în spaţiile publice, este responsabilitatea fiecăruia şi necesită participarea tuturor;
- obiectivul politicii standard fără fumat, este reprezentat de cunoaşterea dificultăţilor curente de implementare şi abordarea lor în mod realist;
- definirea clară a modului de comunicare privind politica fără fumat, diferenţiată după grupul ţintă căruia se adresează: personal, pacienţi şi comunitate;
- personalul trebuie informat în cadrul procesului de angajare despre politica fără fumat a unităţii respective;
- conducerea are obligaţia să împiedice expunerea la fumul de ţigară la locul de muncă a personalului nefumător;
- educaţia şi materialele informative vor fi elaborate şi distribuite periodic personalului, pentru a reaminti politica fără fumat a unităţii respective.

Bibliografie selectivă

1.***Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*, 2005, 54(25):625–628.
2.Alati R, Al Mamun A, O'Callaghan M, Najman JM, Williams GM. In utero and postnatal maternal smoking and asthma in adolescence. *Epidemiology*. 2006 Mar;17(2):138-44.
3.Barnea E. - *Fumatul,tentaţie şi urmări*, Editura Albatros, Bucureşti, 1980.
4.Benowitz NL. Pharmacology of nicotine: addiction and therapeutics. *Ann Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 1996; 36: 597-613.
5.Breslau N., Novak SP, Kessler RC. Psychiatric disorders and stages of smoking. *Biological Psychiatry*. 2004, 55(1):69-76.
6.Cotrău M. - *Toxicologia substanţelor organice*, Editura Medicală, 1985;

Scanned with OKEN Scanner

7.Critchley JA, Unal B. Is smokeless tobacco a risk factor for coronary heart disease? A systematic review of epidemiological studies. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.*, 2004;11(2):101-12.
8.Doll R., Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observation on male British doctors. *BMJ*, 1994; 309: 901-911.
9.Fagerstron KO, Hughes JR. Nicotine concentrations with concurrent use of cigarettes and nicotine replacement: a review. Nicotine Tob. Res. 2002; 4 Suppl 2: 573-9.
10.Flomenbaum N.E, Goldfrank L.R. et al., *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*, Eighth Edition, McGraw-Hill Professional Publisher, 2006.
11.Huizink AC, Mulder EJH. Maternal smoking, drinking or cannabis use during pregnancy and neurobehavioral and cognitive functioning in human offspring. *Neurosci. and Biobehav. Reviews,* 30:24-41, 2006.
12.Joad JP. Smoking and pediatric respiratory health. *Clin. Chest Med.*, 2000 Mar;21:37-46.
13.Katzung B.G., Basic & Clinical Pharmacology, 10th Edition, Lange Medical Books; McGraw-Hill, Stamford, Connecticut, SUA, 2007.
14.Law KL, Stroud LR, LaGasse LL, Niaura R, Liu J, Lester BM. Smoking during pregnancy and newborn neurobehavior. *Pediatrics*, 111:1318-1323, 2003.
15.Mihălțan F. - Ghidul spitalelor fără fumat, Editura Medicală, 2007;
16.Mihălțan F., Ciobanu M., - *Tabagismul, consecințe şi tratament,* Editura Medicală, 2001;
17.Popovici M. - *Tutunul,* Editura Mdicală, 1981;
18.Rang H.P., Dale M.M., Ritter J.M., Pharmacology, 6th Edition, Williams&Wilkins, Baltimore, Maryland, 2007.
19.Slade J, Bero LA, Hanauer P, Barnes DE et al., Nicotine and addiction: the Brown and Williamson documents. *JAMA*, 1995;274:225-233.
20.Shiri R, Häkkinen J, Koskimäki J, et al. Smoking causes erectile dysfunction through vascular disease. *Urology*. 2006 Dec; 68(6):1318-22.
21.Şelaru M. - *Drogurile-aspecte biologice, psihologice şi sociale*, Editura Semne, 1998;
22.Underner M, Paquereau J, Meurice JC. Cigarette smoking and sleep disturbances. *Rev. Mal. Respir.*, 2006 Jun: 23 Suppl 3: 67-77.
23.Voicu V. *Toxicologie Clinică*; 1997, Editura Albatros, Bucureşti.
24.Voicu V., Macovei R., Miclea L. *Ghid de toxicologie clinică*, 1998, Editura Amaltea, Bucureşti.

Scanned with OKEN Scanner

INTOXICAȚIA ACUTĂ ȘI DEPENDENȚA LA BARBITURICE

Sonia Ungureanu, Cristina Croitoru, Dr. Liliana Tarțău
UMF Gr.T. Popa Iaşi
Disciplina de Farmacologie, Algeziologie

Abstract: **Aim:** Theoretical presentation of the pharmacologic aspects of acute intoxication and barbiturate dependence. Barbiturates, derivatives of barbituric acid, are a family of drugs that depress nerve activity in the brain, which produces changes in mental functions ranging from mild sedation and sleep, to deep coma. They are used primarily for mild sedation, general anesthesia, and as a treatment for some types of epilepsy. They act as a competitive agonists on the $GABA_A$ receptor barbiturate site. Barbiturates are classified as ultrashort, short, intermediate, and long-acting. The most common side effect of barbiturate use is drowsiness. An overdose, frequently a voluntary acute poisoning, results when a person takes a larger-than-prescribed dose of a drug. Symptoms of an overdose typically include; motor incoordination, difficulty in thinking, slowness of speech, faulty judgment, drowsiness, shallow breathing, staggering and in severe cases coma and death. The main risk of acute barbiturate abuse is respiratory depression. These drugs have addiction potential and are often abused as recreational drugs. Barbiturates were chronically used to reduce anxiety, decrease inhibitions, and treat unwanted effects of illicit drugs. Recreational users report that a barbiturate high gives them feelings of relaxed contentment and euphoria. Barbiturates can be extremely dangerous because the correct dose is difficult to predict. **Keywords:** barbiturates, acute poisoning, addiction.

Rezumat: **Scop:** Prezentarea teoretică a aspectelor farmacologice ale intoxicației acute şi dependenței la barbiturice. Barbituricele, derivați ai acidului barbituric, aparțin unei familii de medicamente care deprimă activitatea nervoasă a creierului şi produc modificări ale funcțiilor mentale, variind de la sedare moderată, la somn şi comă profundă. Se folosesc, în special pentru producerea unei sedări moderate, anestezie general şi pentru tratamentul unor forme de epilepsie. Acționează ca agoniști competitivi pe situsul barbiturat al receptorului $GABA_A$. Ele se clasifică în barbiturice cu acțiune ultrascurtă, scurtă, intermediară şi lungă. Cel mai frecvent effect advers al barbituricelor este somnolența. Supradozarea, frecvent o intoxicație acută voluntară, se produce la consumul unor doze mult mai mari decât cele prescrise. Simptomele supradozării, apar treptat şi includ în mod obişnuit: incoordonare motorie, dificultăți de gândire, vorbire greoaie, perturbări ale judecății, somnolență, respirație superficială, iar în cazuri

Scanned with OKEN Scanner

severe se produce coma şi moarte. Cel mai mare risc al intoxicaţiei acute cu barbiturice îl reprezintă depresia respiratorie. Aceste medicamente au potenţial adictiv şi constituie substanţe de abuz, folosite frecvent în scop recreaţional. Barbituricele se utilizează cronic pentru reducerea anxietăţii, diminuarea inhibiţiilor şi pentru tratarea efectelor nedorite ale substanţelor interzise. Consumatorii cronici declară că folosirea barbituricelor le conferă sentimente de relaxare, detaşare şi euforie. Ele pot fi extrem de periculoase, datorită faptului că dozele corecte sunt dificil de prezis. **Cuvinte cheie**: barbiturice, intoxicaţie acută, adicţie.

1. Date generale

Barbituricele sunt derivaţi ai acidului barbituric, cu proprietăţi sedative, hipnotice, narcotice şi anticonvulsivante. Determină următoarele efecte: grăbesc procesul de adormire, cresc durata totală a somnului, micşorează frecvenţa şi durata trezirilor în cursul nopţii, deprimă acţiunea tuturor ţesuturilor excitabile.

Sistemul nervos central (SNC) este deprimat gradat, în funcţie de doză, trecând prin stadiile de sedare, somn, anestezie generală, comă. (Ito T. et al., 1996) Barbituricele au indice terapeutic mic şi un grad redus de selectivitate, astfel, încât nu se poate obţine efectul dorit fără o deprimare generală a SNC, dar percepţia şi reacţia la durere nu sunt influenţate până nu dispare starea de conştienţă. (Cami J. et al., 2003)

1.1. Mecanism de acţiune

Barbituricele acţionează ca agonişti la nivelul situsului barbiturat al receptorului $GABA_A$, receptor legat la un canal de clor (Cl^-), influxul de clor prin canal exercitând efecte inhibitorii asupra sistemului nervos central. La nivelul sinapselor GABA-ergice, produc eliberări de GABA şi împiedică recaptarea acestuia; la nivel postsinaptic, intră în competiţie pe receptorii GABA cu antagoniştii GABA. (Katzung B.G., 2007)

Produc acţiune inductoare asupra enzimelor microzomale şi a altor enzime hepatice (tratamentul cronic cu barbiturice, creşte până la dublu viteza metabolizării unor medicamente şi a unor compuşi fiziologici, de asemenea, este grăbită metabolizarea a înşişi derivaţilor barbiturici). (Goldfrank LR et al., 1994) (Ellsworth AJ et al., 2001)

În cazul administrării orale, se absorb rapid (mai ales, când se folosesc sărurile sodice şi când stomacul este gol). Compuşii solubili în lipide se leagă parţial de proteinele plasmatice, se distribuie rapid în creier şi de la creier la alte ţesuturi, se metabolizează predominant prin ficat.

Barbituricele cu efect rapid şi durata scurtă de acţiune sunt folosite ca hipnotice. (Rang&Dale, 2007) (Mohammed Ebid AH et al., 2001) Compuşi mai puţin solubili în lipide se leagă în mică măsură de proteinele

Scanned with OKEN Scanner

plasmatice, se distribuie lent în alte țesuturi, epurarea se face încet, în parte prin metabolizare, în parte prin eliminare renală (barbiturice cu durată lungă de acțiune). (Olin B.R., 1993) Barbituricele trec uşor în sângele fetal, dar sunt secretate în proporție mică prin laptele matern. (Ito T et al., 1996)

1.2. Efecte adverse la administrarea barbituricelor

- deprimare centrală nespecifică, cu senzație de oboseală şi scăderea performanțelor psihomotorii;
- somnolență la trezire (mai ales pentru compuşii cu efect de lungă durată şi pentru dozele mari);
- sedare reziduală prelungită ocazional;
- excitație psihomotorie paradoxală, cu stare confuzională (mai ales la bătrâni, la cei debilitați);
- rar, stare ebrioasă, vertij, cefalee;
- incoordonare motorie (bătrâni). (Coupey SM et al., 1997) (Rang&Dale, 2007)

2. Intoxicația acută cu barbiturice

Intoxicația acută cu barbiturice, este una din cele mai frecvente în practica medicală, fiind prin excelență o intoxicație voluntară, barbituricele reprezentând, alături de benzodiazepine, medicamentele cu care se tentează sinuciderea. Deşi reglementările legislative de dată recentă, au limitat accesul persoanelor la medicamentele din aceste grupe, prin eliberarea lor pe rețete cu regim special, statisticile arată faptul că sinucigaşii au avut la îndemână cantități mari de substanțe, procurate ilegal din diverse surse. (Lowinson JH et al., 1997) (coupey SM et al., 1997)

Rar, poate apare intoxicație după ingestie accidentală de doze excesive, favorizate de starea de dependență sau de fenomenele confuzive care apar, uneori, în cazul abuzului abuzului acut (periculoşi fiind compuşii cu acțiune rapidă şi durată scurtă sau medie de acțiune, la care doza letală este de 1-3g). (Bloor M et al., 2008)

Pentru compuşii cu durată lungă de acțiune, doza letală este de 5-10g. Doza toxică de barbiturice variază considerabil, de la persoană la persoană, dar, în general, o reacție severă poate să apară atunci când cantitatea ingerată este de zece ori mai mare decât doza administrată, uzual, pentru efect hipnotic. (Ellsworth AJ et al., 2001)

Concentrația sangvină, cu potențial letal, este diferită, în funcție de tipul barbituricului, astfel: peste 80 mcg/mL pentru fenobarbital, 50 mcg/mL pentru amobarbital sau butabarbital, şi 30 mcg/mL pentru secobarbital sau pentobarbital; deşi au existat situații de pacienți, care au supraviețuit la doze mult mai mari. (Katzung B.G., 2007) (Goldfrank LR et al., 1994)

Scanned with OKEN Scanner

2.1. Manifestări clinice

Supradozarea cu barbiturice produce deprimarea sistemului nervos central, cu manifestări ce variază de la somn la comă profundă şi moarte, depresie respiratorie, care poate evolua spre respiraţie de tip Cheyne-Stokes, hipoventilaţie centală şi cianoză. (Bcoupey SM et al., 1997)

La început, pacientul prezintă o stare gravă precomatoasă cu vorbire incoerentă, confuzie, incoordonare motorie, cefalee, greţuri, vărsături. Coma se poate instala brusc, fiind liniştită, profundă cu relaxare musculară şi areflexie osteotendinoasă şi cutaneomucoasă.

De asemenea, se constată: bradipnee, hipotensiune, tahicardie, colaps, convulsii, hipotermie, oligurie. Uneori, apar leziuni buloase ale pielii, cu necroze ganglionare sudoripare. Pacientul prezintă frecvent mioză, dar, în intoxicaţii severe, apare midriaza. (Ellsworth AJ et al., 2001) (Ito T. et al., 1996) Se pot produce o serie de complicaţii, precum, pneumonie, edem pulonar sau insuficienţă renală, care, de obicei, sunt fatale. De asemenea, mai sunt menţionate alte posibile complicaţii, precum: insuficienţă cardiacă congestivă, aritmii cardiace şi infecţii urinare. La doze foarte mari, moartea survine prin paralizie respiratorie, colaps cu insuficienţă renală acută. (Hardman JG et al., 2001)

Diagnosticul de intoxicaţie cu barbiturice se face cel mai frecvent în urma anamnezei împrejurărilor intoxicaţiei (mai ales când se decoperă flaconul cu medicamente) Pentru confirmare, se realizează dozarea chimică a barbituricelor în sânge şi urină, care permite aprecierea dozei de medicament ingerate. (Voicu V., 1997)

2.2. Tratament

Terapia intoxicaţiei acute este nespecifiică, neexistând antidot, astfel încât este necesară aplicarea metodelor nespecifice, care vizează îndepărtarea toxicului din organism, gradat, în funcţie de durata de timp scursă din momentul ingestiei medicamentului. (Baer DM et al., 2006)

Dacă toxicul a fost ingerat de curând şi bolnavul nu a intrat încă în comă, se recurge la provocarea vărsăturii, spălătură gastrică (cu adăugare de cărbune activat, în special, în primele 30 minute de la ingestia toxicului, el grăbind eliminarea toxicului şi favorizând scurtarea duratei comei).

Concomitent se recurge la măsuri generale de susţinere a funcţiilor vitale (resuscitare cardiorespiratorie, la nevoie), reechilibrare hidroelectrolitică, oxigenoterapie la nevoie. (Katzung BG, 2007) Pacientul va fi pus în poziţie declivă, se va face aspiraţie traheală, iar în cazuri grave, intubare şi ventilaţie artificială. Combaterea hipotensiunii arteriale se realizează prin reechilibrare volemică şi, după necesităţi se face administrarea de agenţi vasopresori şi/sau substanţe cu efecte inotrop pozitiv.

Scanned with OKEN Scanner

Eliminarea toxicului trebuie grăbită, prin alcalinizarea urinii şi diureză forţată: 4-8 litri ser bicarbonat/24 ore, manitol, ser glucozat. În cazuri foarte grave, în special, în condiţii de anurie şi şoc, se practică hemodializă sau hemoperfuzie. (Mohammed Ebid AH et al., 2001)

Se pot administra chimioterapice antibacteriene, pentru a reduce frecvenţa complicaţiilor infecţioase.

Nu se recomandă administrarea analepticelor, deoarece ele pot determina activitate cerebrală paroxistică, care va produce convulsii generalizate. Mai mult chiar, s-a demonstrat faptul că analepticele sunt ineficiente în stimularea respiraţiei la pacienţii cu intoxicaţii barbiturice severe, şi au chiar un efect invers, determinând depresie nervos centrală. (Rang&Dale, 2007)

3. Dependenţa la barbiturice

Toleranţa, dependenţa psihică şi fizică pot apare, mai ales în condiţiile administrării prelungice a unor doze mari de barbiturice. Spre exemplu, administrarea zilnică a 600–800 mg de amobarbital, butabarbital, pentobarbital sau secobarbital, pentru aproximativ 8 săptămâni, va produce diferite grade de dependenţă fizică. Media dozei zilnice ingerate în cazul barbituricelor care induc dependenţă psihică şi fizică este de aproximativ 1,5g, însă, doza toxică acută, rămâne aceeaşi pentru persoanele dependente la barbiturice, ca şi pentru persoanele care nu au dobândit dependenţă. (Cami J. et al., 2003) (Baer DM et al., 2006)

Administrarea de lungă durată a unui barbituric este dezavantajoasă, din cauza tulburărilor de somn şi a riscului de producere a dependenţei. (Voicu V., 1997)

În timp, apare dereglarea somnului fiziologic şi toleranţa (mai ales la barbiturice cu efect de lungă durată), care interesează mai ales efectul sedativ hipnotic, astfel încât, în cursul terapiei cronice, există riscul intoxicaţiei acute. (Fleming PM, 2006)

Toleranţa este încrucişată pentru barbiturice, alte hipnotice, alcool, anestezice generale, în parte, pentru tranchilizante. (Allan AM et al., 1992) (Schlatter J et al., 2001) Dependenţa fizică este cu atât mai marcată, cu cât doza zilnică este mai mare şi tratamentul mai îndelungat.

Sindromul de abstinenţă se produce la întreruperea bruscă a administrării barbituricelor şi prezintă următoarele manifestări: nervozitate, agitaţie, insomnie, tremor, în cazuri grave, delir, convulsii, modificări EEG. (Buckley NA et al., 1995)

3.1. Manifestări clinice

Simptomele dependenţei la barbiturice sunt similare alcoolismului cronic, dar pot fi mai severe decât cele din sindromul de abstinenţă la alcool

Scanned with OKEN Scanner

sau opioide şi frecvent letale. Fenomenele apar rapid (obişnuit, după 8-12 ore de abstinenţă) şi sunt maxime la 2-3 zile, după oprirea administrării barbituricelor cu durată scurtă. Se dezvoltă mai lent şi sunt mai puţin acute în cazul barbituricelor cu efect de lungă durată. (White JM, 1991)

Ca manifestări clinice ale sindromului de abstinenţă la barbiturice sunt incluse simptome ce variază de la cele cu intensitate medie, constând în: somnolenţă, anxietate,fasciculaţii musculare, insomnie, greţuri, vărsături, hipotensiune ortostatică, până la cele de gravitate mare, precum: halucinaţii, delir şi convulsii. Convulsiile, nu se deosebesc din punct de vedere clinic de cele din epilepsiile grand-mal (tonico-clonice), pot apare la mai puţin de 16 ore de la ultima doză de barbituric administrată sau, uneori, pot apărea cu întârziere, chiar şi de 5 zile. În multe din cazuri, decesul se produce prin colaps cardiovascular. (Buckley NA et al., 1995) (Hardman JG et al., 2001) (Zapantis A et al., 2005)

Nou născuţii proveniţi din mame care au consumat barbiturice, în ultimul trimestru de sarcină, pot prezenta sindrom de abstinenţă, la 1-14 zile după naştere. Simptomele, în această situaţie, sunt asemănătoare sindromului de abstinenţă congenital la opiacee şi includ: hiperreactivitate, nelinişte, agitaţie, perturbări ale somnului, tremor, hiperreflexie. (Hamid H et al., 2005) (Katzung BG, 2007)

3.2. Tratamentul dependenţei la barbiturice

Terapia dependenţei la barbiturice se va face cu mare precauţie, cu diminuarea progresivă a dozei de medicament. Doza se va reduce gradat, dar nu mai mult cu 100mg pe zi. (Zapantis A et al., 2005)

În condiţiile reapariţiei sindromului de abstinenţă, dozele se vor menţine sau creşte uşor, până la dispariţia simptomelor. Experienţa clinică evidenţiază faptul că la pacienţii cu dependenţă severă, se reuşeşte fără risc scoaterea administrării barbituricului, după aproximativ 14-21 zile. (Fleming PM, 2006) (Gerarder G et al., 1997) Tratamentul dependenţei este un tratament nespecific, constând în aplicarea măsurilor generale de susţinere a funcţiilor vitale, în scopul prevenirii producerii hipoxemiei şi hipotensiunii arteriale.

Bibliografie selectivă

1. Allan AM, Zhang X, Baier LD, Barbiturate tolerance: effects on GABA-operated chloride channel function. *Brain Res.*, 1992, 588 (2): 255–60.
2. Baer DM, Paulson RA, Williams RH. Cut-off and toxicity levels for drugs-of-abuse testing. *Clin. Lab. Ref.*, 2006-2007 Aug; (MLO Suppl): 12-13.
3. Bloor M., Neale J., Weir C. et al., Severity of drug dependence does not predict changes in drug users' behaviour over time, *Critical Public Health*, Volume 18, Issue 3, September 2008, pages 381– 389.

Scanned with OKEN Scanner

4. Buckley NA, Foy A. Barbiturate withdrawal - case report and nomogram. *Drug and Alcohol Review* 1995;14(4):385-8
5. Cami J, Farre M. Drug Addiction. N Engl J Med 2003;349:975–986.
6. Coupey SM. Barbiturates. *Pediatr. Rev.*, Aug 1997;18(8):260-4.
7. Ellsworth A.J. et al., *Mosby's Medical Drug Reference*, 2001–2002. St. Louis: Mosby, 2001.
8. Fleming P.M., Drug dependency units, *Addiction*, 2006, Volume 85 Issue 12, Pages 1665 – 1666.
9. Gerarder C, & Ashworth M.: Illicit Drugs.. *British Medical Journal*, August 2, 1997: 297-301.
10. Goldfrank LR, Flomenbau NE. Sedative-hypnotic agents. In: *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 5th ed. Prentice Hall; 1994: 787-804.
11. Goodman A., "Addiction: definition and implications". *Br J Addict.*, 2005, 85 (11): 1403–8.
12. Hamid H.; El-Mallakh RS, Vandeveir K., Substance Abuse: Medical and Slang Terminology. *South Med. J.*, 2005, 98 (3): 350–362.
13. Hardman J.G. and Lee E. Limbird, eds. Goodman & Gilman's The *Pharmacological Basis of Therapeutics*. 10th ed. New York: McGraw-Hill, 2001.
14. Ito T., Suzuki T., Wellman S.E. and Ing Kang Ho Pharmacology of barbiturate tolerance/dependence: GABAa receptors and molecular aspects. *Life Sciences*, 1996, 59 (3): 169–95.
15. Katzung B.G., *Basic & Clinical Pharmacology*, 10th Edition, Lange Medical Books; McGraw-Hill, Stamford, Connecticut, SUA, 2007.
16. Lowinson JH, Ruiz P, Millman RB, et al. Epidemiology. In: *Substance Abuse: A Comprehensive Textbook*. 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins: 1997:10-16.
17. Mohammed Ebid AH, Abdel-Rahman HM. Pharmacokinetics of phenobarbital during certain enhanced elimination modalities to evaluate their clinical efficacy in management of drug overdose. Ther.Drug Monitor. 2001;23:209-16
18. Olin BR, ed. Central Nervous System Drugs, Sedatives and Hypnotics, Barbiturates. In *Facts and Comparisons Drug Information*. St. Louis, MO: Facts and Comparisons, 1993, 1398–413.
19. Rang H.P., Dale M.M., Ritter J.M., *Pharmacology*, 6th Edition, Williams&Wilkins, Baltimore, Maryland, 2007.
21. Schlatter J; Sitbon N, Saulnier JL, Drugs and drug abusers, 2001, Presse Med 30 (6): 282–7.
22. Voicu V. Toxicologie Clinică; 1997, Editura Albatros, Bucureşti.
20. Zapantis A, Leung S., Tolerance and withdrawal issues with sedation. *Crit. Care Nurs. Clin. North Am.*, 2005, 17 (3): 211–23.
21. White J.M, Drug dependence, *Physiology*, Prentice Hall, Washington, DC: American Psychiatric Publishing, 1991.

Scanned with OKEN Scanner

ASPECTE CLINCE ŞI TERAPEUTICE ÎN INTOXICAŢIA CU COCAINĂ

Mihaela Boancă, Prof. Dr. Cătălina Elena Lupuşoru
UMF Gr.T. Popa Iaşi
Disciplina de Farmacologie, Algeziologie

Abstract: Aim: Theoretical presentation of the clinical and therapeutic aspects of cocaine intoxication. Cocaine is an alkaloidal agent and is derived from the plant *Erythroxylon coca* and other *Erythroxylon* species in South America. It is an ester of benzoic acid which may be considered as a tertiary amine to which it owes its local anesthetic properties. Its multiple behavioral effects constitute those of the prototypic "psychostimulant" viewed in the context of amphetamines, caffeine and a variety of more recently developed synthetic agents. Cocaine is a potent blocker of the dopamine transporter (DAT) and a less potent blocker of the norepinephrine transporter (NET) and serotonin transporter (SERT). Cocaine also blocks sodium channels, thereby interfering with the propagation of action potentials. Its effects last from 20 minutes to several hours, dependent upon the dosage of cocaine taken and its purity. The initial signs of stimulation are hyperactivity, restlessness, increased blood pressure, increased heart rate and euphoria. The euphoria is quickly followed by feelings of discomfort and depression and a craving to re-experience the drug. With excessive dosage the drug can produce hallucinations, paranoid delusions, tachycardia. Overdose causes tachyarrhythmias and a marked elevation of blood pressure. These can be life threatening, especially if the user has existing cardiac problems. Toxicity results in seizures, followed by respiratory and circulatory depression. This may lead to death from respiratory failure, stroke, cerebral hemorrhage, or heart-failure. There is no specific antidote for cocaine overdose. Cocaine addiction is the obsessive or uncontrollable abuse of cocaine. Cognitive Behavioral Therapy (CBT) combined with Motivational Therapy (MT) have proven to be effective to treat cocaine addiction. Cocaine vaccines are on trial that will stop desirable effects from the drug. Cocaine abuse has grown from a relatively minor problem 15 years ago to a major public health threat today. **Keywords:** cocaine, overdose, abuse, addiction.

Rezumat: Scop: Prezentarea teoretică a aspectelor clinice şi terapeutice ale intoxicaţiei cu cocainã. Cocaina este un alcaloid extras din *Erythroxylon coca* şi din alte specii de *Erythroxylon* din America de Sud. Este un ester al acidului benzoic, ce poate fi considerat o amină terţiară, datorită proprietăţilor sale anestezice locale. Prezintă multiple efecte comportamentale, constituind prototipul substanţei "psihostimulante", alături de amfetamine, cafeină şi o mare varietate de substanţe descoperite şi

Scanned with OKEN Scanner

sintetizate recent. Cocaina este un blocant potent al transportorului dopaminei şi mai slab al transportorului noradrenalinei şi al serotoninei. De asemenea blochează canalele de sodiu, interferând, astfe, propagarea potenţialelor de acţiune. Efectele sale durează de la 20 minute, la câteva ore, în funcţie de doza administrată şi de puritatea substanţei. Semnele iniţiale ale stimulării sunt reprezentate de hiperactivitate, nelinişte, creşterea presiunii arteriale, creşterea frecvenţei cardiace şi euforie. Starea de euforie este urmată rapid de un sentiment de disconfort şi depresie, fapt care constituie motivaţia readministrării substanţei. Dozele excesive determină halucinaţii, delir paranoid, tahicardie. În condiţii de supradozare, apar tahiaritmii şi creşterea marcată a tensiunii arteriale, manifestări ce pot pune în pericol viaţa, mai ales dacă persoana prezintă suferinţe cardiace. Intoxicaţia acută evoluează cu convulsii, depresie respiratorie şi circulatorie, cu insuficienţă respiratorie, hemoragie cerebrală sau insuficienţă cardiacă. Intoxicaţia acută cu cocaină nu beneficiază de antidot. Adicţia la cocaină reprezintă consumul obsesiv şi necontrolat al substanţei. Terapia cognitiv comportamentală şi terapia motivaţională s-au dovedit a fi eficiente în tratmentul adicţiei la cocaină. Există în prezent o serie de vaccinuri, aflate în studii clinice şi se pare că au efect în stoparea simptomelor. Consumul de cocaină s-a extins foarte mult, în sensul că, dacă în urmă cu 15 ani reprezenta un aspect relativ minor, în prezent, constituie o problemă gravă de sănătate. **Cuvinte cheie**: cocaină, supradoză, abuz, adicţie.

1. Date generale

Substanţele psihoanaleptice sunt cele mai puternice substanţe care stimulează activitatea sistemului nervos central, produc euforie, se opun oboselii şi cresc randamentul intelectual. În schimb, pot conduce progresiv la tulburări afective şi la apariţia unui comportament vicios, anti-social. Cele mai răspândite stimulante sunt nicotina şi cafeina.

Folosirea îndelungată a psihostimulantelor este urmată de o perioadă de depresie, numită "crashing". Alte efecte asociate cu utilizarea stimulantelor sunt: cresc atenţia, dau excitaţie, insomnie, scad apetitul, cresc pulsul si tensiunea arterială, dau iritabilitate, anxietate. (Goodman A., 2005) (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction European, 2008) (Kalivas PW et al., 2005)

Cocaina este cel mai puternic stimulant natural al sistemului nervos central (SNC). Este un alcaloid extras din frunzele de *Erythroxylon coca*. Această plantă a fost cultivată în America de Sud, încă din timpurile străvechi. Astăzi coca este procesată pe scară largă în Columbia.

Pentru a obţine clorhidratul de cocaină, se amestecă frunzele de coca cu alte substanţe, cum ar fi, kerosenul şi se extrag alcaloizii, formându-se astfel pasta brută de coca.

Scanned with OKEN Scanner

Aceasta se amestecă cu acetonă şi acid clorhidric, rezultând cristalele de clorhidrat de cocaină, care, prin filtrare şi uscare, formează cocaina pură. (Degenhardt L., 2003)

Ea se găseşte ca o pudră albă compactă sau sub formă de cristale, de unde şi denumirea de "zăpadă", dată de unii consumatori.

Pentru a creşte profitul, se înmulţeşte cu zaharuri, ca, lactoză, inozitol, manitol sau anestezice locale, precum lidocaina.

Cocaina este anestezic local cu structură esterică. Se absoarbe bine de pe mucoase, îndeosebi dacă acestea sunt inflamate şi este metabolizată prin intervenţia esterazelor din plasmă. (Kenna GA et al., 2007)

Terapeutic, aplicată pe mucoasă, în soluţie 4 - 10%, provoacă anestezie, în 2-5-minute, efect, care se menţine 30 - 45 minute. Cocaina se utilizează exclusiv topic, în chirurgia ORL.

Doza maximă pentru o administrare nu trebuie să depăşească 30 mg (12 picături din soluţia 5%). Anestezia este însoţită de vasoconstricţie şi astfel sângerarea este mai redusă, atunci când se intervine chirurgical. (Katzung BG, 2007)

2. Consumul de cocaină

Dependenţa de cocaină, "crack", reprezintă una dintre cele mai mai mari probleme ale zilelor noastre. Cei care sunt dependenţi de acestă substanţă de abuz, vor face orice pentru a-l obţine. A pătruns în toate straturile societăţii, la cei săraci, la cei bogaţi, precum şi la păturile populaţiei de mijloc.

Membrii familiilor celor care sunt dependenţi de acest drog trăiesc în condiţii de haos şi de confuzie, neînţelegând mecanismele care stau la baza acestei dependenţe. (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction European, 2008)

De obicei, se administrează prin prizare sau injectare. În stradă este denumită în diferite moduri: coke, candy, snow, girl, bigC, Charlie. (World Drug Report, 2007)

Pe stradă, cocaina se vinde, în general, sub formă de pudră albă, fină sau granulată. Dealerii însă o amestecă, cel mai adesea, cu diferite alte substanţe inerte (de exemplu: pudră de talc, zahăr pudră, făină) sau chiar active (amfetamine, substanţe anestezice). Din această cauză, într-o doză de cocaină, doar 50-60% sunt de cocaină pură, iar efectele şi toxicitatea dozei sunt foarte diferite de cele ale cocainei pure. (Jacobson R., 2006)

"Priza" este cea mai des folosită metodă de administrare a cocainei.

Trasă pe nas ("prizată"), cocaina este absorbită rapid prin mucoasa nazală, provocând cele mai intense şi îndelungate efecte (cu durata de 15 - 30 minute). (Voicu V., 1997)

Scanned with OKEN Scanner

Prin mestecarea frunzelor de coca, absorbția substanței active se face mai lent, iar efectele nu sunt prea intense, dar sunt persistente. Cocaina poate fi de asemenea injectată, această metodă fiind mai rar folosită şi mai periculoasă. Substanța injectată trece direct în sânge, este total absorbită şi efectele apar într-un timp foarte scurt (10 - 20 minute). Cocaina poate fi şi fumată - tipurile de cocaină care de obicei se fumează fiind denumite "freebase" şi "crack". (Higgins ST et al., 2008)

Ajunsă în plămâni, cocaina se absoarbe foarte repede în sânge, are efecte imediate, dar pentru o perioadă scurtă (5-10minute).

Există diferite forme de cocaină. Cocaina "crack" este o variantă adaptată pentru fumat, extrasă din clorhidratul de cocaină amestecat cu apă şi bicarbonat de sodiu. Clorhidratul se transformă în cocaină bază liberă ("free-base"), insolubilă în apă, care se obține, deci, prin evaporarea apei. Prin răcire se întăreşte şi poate fi tăiată în bucăți ("rocks"), având un aspect bej cerat. (Bloor M. et al., 2008)

"Crack-ul" este o formă solidă obținută din cocaină. Se numeşte "crack", pentru că pocneşte şi plesneşte, atunci când este încălzită şi fumată. Se fumează, de obicei, într-o pipă. O singură inhalare va produce un grad de intoxicare ce durează, de obicei, 10-15 minute. (Gold M., 1993)

Deoarece "crack-ul" este deja o formă pregătită de cocaină cu baza liberă. Drogul este, de obicei, ambalat în fiole sau în pungi de plastic şi se vinde în cantități mici, în mod uzual 300-500 mg sau suficient pentru două sau trei inhalări. (Jacobson R., 2006)

Efectele cocainei sunt de o intensitate foarte mare. De aceea, determină o dependență psihică extraordinară, iar riscul de deces, prin depresie respiratorie sau accident vascular cerebral, în caz de supradoză, este foarte mare. (Cami J. et al., 2003) (Katzung BG, 2007) Datorită acestui fapt, se poate spune că nu există o doză „sigură" de cocaină, iar în cazul intoxicației acute nu există antidot specific. (Degenhardt L., 2003)

Pacientul dependent de cocaină, este expansiv, logoreic, face apropouri indecente, nu simte mirosul, are tahicardie, prezintă midriază şi are conjuctiva hiperemiată. (Gold M., 1993)

Dozele mici produc stimulare psihomotorie, cu euforie, creşterea vigilenței difuze, îndepărtarea senzației de oboseală. (Voicu V. et al., 1998)

În scop euforizat, cocaina este prizată, ea resorbindu-se uşor prin mucoasa nazală. Riscurile luării unei supradoze şi efectului toxic sunt foarte mari, putându-se ajunge la comă, convulsii şi deces. (Katzung BG, 2007) Administrarea crack-ului determină un efect rapid (5-7 minute), manifestat prin plăcere intensă, dar, acest efect trece rapid, ducând la depresie, care trebuie să fie înlăturată prin administrarea unei doze şi mai mari de cocaină.

Acest ciclu măreste, astfel riscurile apariției dependenței la persoana consumatoare. (World Drug Report, 2007) (Higgins ST et al., 2008)

Scanned with OKEN Scanner

3. Intoxicația acută

Manifestări clinice de intoxicație acută cu cocaină pot apărea şi la cantități mici (30-50mg), mai ales când anestezicul se aplică necontrolat, pe mucoasa inflamată a căilor respiratorii. (Gold M., 1993)

Facilitată de suprafața mare de absorbție a alveolelor pulmonare, cocaina administrată prin inhalare este absorbită aproape imediat de fluxul sangvin, având nevoie de numai 19 secunde pentru a ajunge la creier.

Totuşi, nu sunt absorbite decât 30–60 procente din doza disponibilă de cocaină, din cauza inhalării incomplete a fumului încărcat cu cocaină şi din cauza variațiilor temperaturii de încălzire a cocainei. (Higgins ST et al., 2008)

Cei care fumează cocaină ajung la efectele fiziologice maxime, la aproximativ două minute după inhalare. Efectele psihotrope maxime sunt atinse după aproximativ 1 minut de la inhalare. (Gold M., 1993)

În mod similar cu administrarea intravenoasă, efectele fiziologice şi psihotrope ale cocainei inhalate se mențin timp de aproximativ 30 de minute după ce este atins efectul maxim.

3.1. Manifestări clinice

La începutul consumului de "crack", efectele cuprind: plăcere extremă, euforie, vioiciune, în unele cazuri, chiar exagerată, o senzație extraordinară de "bine", anxietate redusă, inhibiții sociale scăzute: o mai mare sociabilitate şi volubilitate, energie crescută şi respect față de sine, sexualitate şi emoții stârnite de relații interpersonale, pierderea poftei de mâncare, scădere în greutate. (Brands B. et al., 1998) (Baigent M., 2003)

Fenomenele toxice se manifestă prin: nelinişte, confuzie mintală, delir, tahipnee, HTA, tahicardie, hipertermie, convulsii. (Katzung BG, 2007) (World Drug Report 2006)

Apar fenomene de deprimare centrală: colaps, respirație rară şi neregulată, apoi, stop respirator (prin paralizie respiratorie), comă. (Jacobson R., 2006)

3.2. Tratament

Terapia intoxicației acute cu cocaină este nespecifică.

Deoarece nu există antidot, în intoxicația acută cu cocaină, se vor aplica măsuri generale nespecifice, de susținere a funcțiilor vitale (respiratorie, cardiovasculară), oxigenoterapie, reechilibrare volemică, tratamentul convulsiilor (diazepam injectabil), şi a comei. (Gold M., 1993)

Scanned with OKEN Scanner

3. Intoxicaţia cronică – cocainomania

În tot mai multe tipuri de dependenţă la diverse substanţe farmacologic active se pune în discuţie participarea unor factori genetici şi existenţa unei predispoziţii la apariţia adicţiei.

Oamenii de ştiinţă consideră că factorii genetici sunt responsabili pentru aproximativ 70% din numărul cazurilor de dependenţă la cocaină, aceasta fiind considerată de natură ereditară. (Cloninger RC, 2003) (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction European, 2008)

La persoanele dependente de cocaină, s-a depistat o probabilitate mai mare cu 25% de a purta o anumită mutaţie genetică (la nivelul genei CAMK4), ce măreşte substanţial riscul de dependenţă, faţă de persoanele care nu consumă cocaină. (McClung C. Et al., 2005)

Gena implicată în apariţia dependenţei la cocaină este o variaţie a genei CAMK4 şi a fost descoperită prima oară la şoareci şi apoi şi la om. (Higgins ST et al., 2008) (McClung C. et al., 2005)

"Dacă eşti purtător al acestei gene, probabilitatea de a deveni dependent de cocaină este mai mare. Gena poate fi folosită pentru a indica vulnerabilitatea unei persoane faţă de dependenţa de cocaină", a precizat Raine Spanagel, profesor de psihofarmacologie la institutul Central pentru Sănătate Mintală din Mannheim, Germania.

4.1. Manifestări clinice ale dependenţei la cocaină

Cocainomania se caracterizează prin dependenţă psihică puternică (cu degradare psihică rapidă şi foarte marcată). Potenţialul de toleranţă şi dependenţă fizică la cocaină este mic. (Jacobson R., 2006)

De obicei, bolnavii îşi administrează drogul prin prizare nazală.

Efectele fizice ale dependenţei de "crack" sunt reprezentate de: modificări ale presiunii arteriale, ale pulsului şi ale respiraţiei, greaţă, vărsături, anxietate, agitaţie, convulsii, insomnii, transpiraţii reci, posibile infarcturi, accidente vasculare cerebrale, nefropatii. (Brands B. et al., 1998) (Cami J. et al., 2003) (Jaffe JA et al., 2006) (World Drug Report 2006) (Vascia G., 2003)

Există semne evidente ale intoxicaţiei cronice cu cocaină, ce permit uşor identificarea persoanei dependente, acestea fiind reprezentate de: midriază caracteristică, leziuni ale septului nazal, mergând până la gangrenă şi perforare (datorită vasoconstricţiei locale excesive), tulburări psihice, cu neglijarea obligaţiilor sociale. Persoanele dependente de cocaină decad fizic şi moral, recurgând la acte antisociale, pentru a-şi procura drogul. (Bloor M. et al., 2008) (Brands B. et al., 1998)

Cu fiecare nouă doză, consumatorul caută, dar nu reuşeşte, să retrăiască senzaţiile pe care i le-a oferit doza anterioară.

Scanned with OKEN Scanner

Efectele psihologice sunt şi ele foarte variate, depinzând de starea de spirit a utilizatorului şi de aşteptările sale legate de consumul de cocaină. O persoană poate simți doar o simplă stare de agitație, în timp ce alta poate dobândi un sentiment de "putere absolută". Astfel, consumul pe termen lung naşte dependență şi provoacă iritabilitate şi schimbări bruşte de dispoziție, paranoia sau halucinații auditive. (Katzung BG, 2007) (Fleming PM., 2006) (Koob G. Et al., 2007)

Consumul în doze din ce în ce mai mari creşte toleranța consumatorului față de starea de euforie, dar măreşte şi sensibilitatea lui față de efectul anestezic al cocainei. (Voicu V. et al., 1998)

În astfel de momente, pot surveni decese accidentale, efectul anestezic a cocainei putând contribui la mascarea manifestărilor clinice ale unei insuficiențe respiratorii şi/sau ale unui stop cardiac. (Baigent M., 2003)

Deoarece efectul substanței nu durează mult, cocainomanii se gândesc în permanență la modurile cum pot face rost de cantități şi mai mari de cocaină. Din punct de vedere psihologic, substanța are ca efect reducerea concentrării, a ambiției, a dorinței de acțiune, măreşte confuzia şi iritabilitatea, determinând în timp degradare puternică a personalitării, cu afectarea vieții sociale, profesionale şi personale a consumatorului. (Brands B. et al., 1998) (Cami J. et al., 2003)

Consumul regulat poate duce la psihoza cocainei, la paranoia, halucinații şi la o stare denumită "furnicare", în care toxicomanul are senzația "că-i merg pe trup furnici sau şerpi". Paranoia şi depresia pot duce la comportament violent şi cu tendință de suicid. (Bloor M. et al., 2008)

Asocierea consumului cronic de cocaină, cu consumul de alcool sau alte substanțe de abuz, determină exacerbarea manifestărilor clinice, cu creşterea riscului de decese. (Baigent M., 2003)

În condițiile întreruperii administrării, apare sindrom de abstinență, care este moderat, manifestându-se prin: oboseală, stare depresivă, hiperfagie. (Katzung BG, 2007)

4.3. Tratamentul dependenței la cocaină

Nu există un tratament farmacologic consacrat şi răspândit pe scară largă, disponibil pentru consumatorii de cocaină.

Se descriu trei etape importante în terapia dependenței la cocaină:

1. etapa dezintoxicării şi a "fortificării" generale;
2. etapa acțiunii orientate asupra personalității;
3. etapa terapiei de susținere. (Voicu V. et al., 1998)

În centre specializate, sub supraveghere medicală strictă, se realizează întreruperea bruscă a administrării drogului, concomitent cu aplicarea unor măsuri generale de combatere a manifestărilor clince ale sindromului de abstinență.

Scanned with OKEN Scanner

Vindecarea este foarte dificilă (din cauza implicațiilor psihice şi sociale ale abuzului cronic de cocaină), impunând obligator psihoterapie. Rezultatele pe termen lung ale tratamentului complex al cocainomaniei, sunt descurajatoare, deoarece dependența de această substanță este asociată, în marea majoritate a cazurilor, de dependența concomitentă, la una sau mai multe substanțe de abuz. (Voicu V., 1997)

Psihoterapia de natură psihanalitică este o terapie de lungă durată (ani de zile), iar finalitatea ei, mai ales in privința succesului renunțării la cocaină, este incertă.

Se pot încerca măsuri cognitiv-comportamentale (eficiente în multe situații de dependențe) sau psihoterapie prin hipnoză.

Sunt eficiente măsurile psihoterapeutice orientate asupra personalității adictivului, reprezentate de: psihoterapia tulburărilor de graniță (anxietate, depresie, irascibilitate, tensiune interioară, insomnii), psihoterapia remisiunilor; psihoterapia de familie; analiza circumstanțelor care pot provoca recăderea şi căutarea în comun a căilor de învingere a acesteia; scoaterea la lumină a trăsăturilor pozitive ale personalității cocainomanului şi evidențierea rolului acestora în cursul procesului recuperator; diagnosticarea psihologică şi elaborarea unui complex de recomandări potrivite cu tipul psihologic de personalitate al dependentului.

Se află în prezent, în studii experimentale sau clinice, o serie de substanțe, care se pare că, ar putea avea eficacitate în tratamentul dependenței la cocaină:

- Acidul vinil gamaamino butiric sau gama vinil-GABA (GVG), un medicament utilizat în mod obişnuit în tratamentul epilepsiei, ce blochează acțiunea cocainei în creierul primatelor. De asemenea, creşte cantitatea neurotransmițătorului GABA în sistemul nervos central şi reduce nivelul de dopamină, în regiunile din creier, care se pare că sunt implicate în mecanismele fiziopatologice ale adicției. Această substanță a fost introdusă în anul 2005 prin studii clinice (faza I) pentru terapia adicției la cocaină. (Bloor M et al., 2008)

- Alt medicament testat frecvent în studii clinice pentru proprietățile sale antiadictive, este un antagonist al receptorilor canabinoizi – rimonabant, care se pare că este eficient în tratamentul cocainomaniei. (Kenna GA et al., 2007)

- GBR 12909 (Vanoxerine) este un inhibitor selectiv al captării dopaminei, care diminuează efectele cocainei la nivel central. Rezultatele studiilor experimentale, care evidențiază acțiunea sa de suprimare a auto-administrării cocainei la primate, pot constitui

Scanned with OKEN Scanner

argumente pentru introducerea în studii clinice la cocainomani, a acestui medicament. (Bloor M et al., 2008) (Kenna GA et al., 2007)

- Venlafaxin (Effexor), un inhibitor potent al recaptării de noradrenalină şi serotonină se utilizează cu succes în tratarea depresiei cauzate de cocaină şi se pare că, cu oarecare efecte şi în adicția la cocaină. Administrarea regulată a acestui medicament, este, din nefericire, supusă riscului de producere a adicției. (Jacobson R., 2006)

Un vaccin care ar putea vindeca dependența de cocaină se află în cercetare la „Baylor College of Medicine" (Texas).

Dependenții care au acceptat să fie vaccinați au dobândit o mai mare putere de a rezista tentației de a se reapuca de prizarea cocainei.

Aceasta se datorează faptului că vaccinul face ca organismul să resimtă orice nouă cantitate de cocaină introdusă în corp drept o amenințare, împotriva căreia îşi mobilizează sistemul imunitar. Faptul că organismul începe să lupte cu cocaina, generează anticorpi care blochează accesul acestei substanțe către creier. Până acum, sistemul imunitar uman era incapabil să recunoască moleculele de cocaină, din pricină că erau minuscule.

Prin urmare, cercetătorii americani şi-au creat vaccinul, introducând cocaina în proteine specifice bacteriei *Vibrio cholerae*, a cărei prezență în corp este imediat resimțită. (Kanna GA et al., 2007)

Primele teste pe oameni arată că s-ar putea obține rezultate spectaculoase. (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2008)

Dependența la cocaină este rezultatul unei interferențe complexe a unor factori determinanți comportamentali, farmacologici şi neurobiologici.

Cocainomania constituie o problemă de sănătate publică majoră şi are numeroase repercusiuni sociale, precum: exacerbarea violențelor de stradă, creşterea incidenței actelor criminale, frecvență tot mai mare a apariției afecțiunilor infecțioase şi a expunerii nou născuților la drog.

Bibliografie selectivă

1. ***European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Annual report: the state of the drugs problem in Europe. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2008, pp. 59.
2. ***World Drug Report 2007, New York: United Nations, 2007, pp. 243.
3. ***World Drug Report 2006, Cocaine: Seizures, 1998–2003, 2, New York: United Nations, 2006.

Scanned with OKEN Scanner

4. Baigent M., Physical complications of substance abuse: what the psychiatrist needs to know. *Curr. Opin. Psychiatry*, 2003, 16 (3): 291–296.
5. Bloor M., Neale J., Weir C. et al., Severity of drug dependence does not predict changes in drug users' behaviour over time, *Critical Public Health*, Volume 18, Issue 3, 2008, pages 381– 389.
6. Brands, B., Sproule, B. & Marshman, J. (Eds.). *Drugs & Drug Abuse: A Reference Text*, 3rd edition., 1998, Toronto: Addiction Research Foundation.
7. Cami J, Farre M. Drug Addiction. *N. Engl. J. Med.*, 2003; 349:975–986.
8. Cloninger RC, Genetics of substance abuse. In M Galanter, HD Kleber, eds., *Textbook of Substance Abuse Treatment*, 2003, Washington, DC: American Psychiatric Publishing.3rd ed,, pp. 73–79.
9. Degenhardt L., Assessment of cocaine and other drug dependence in the general population: "Gated" versus "ungated" approaches, *Drug and Alcohol Dependence,* 2003, Volume 93, Issue 3, Pages 227 – 232.
10. Fleming P.M., Drug dependency units, *Addiction*, 2006, Volume 85 Issue 12, pp. 1665 – 1666.
11. Gold M., *Cocaine* (Drugs of Abuse: a Comprehensive Series for Clinicians), Hardcover Publisher, 1993.
12. Goodman A., Addiction: definition and implications. *Br. J. Addict.*, 2005, 85 (11): 1403–8.
13. Higgins ST, Katz JL, *Cocaine Abuse: Behavior, Pharmacology, and Clinical Applications*, Elsevier Publisher, 1998.
14. Jacobson R., *Illegal Drugs: America's Anguish*. Farmington Hills, MI: Thomson Gale, 2006.
15. Jaffe JA; Kimmel PL, Chronic Nephropathies of Cocaine and Heroin Abuse: A Critical Review. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2006, 1 (4): 655.
16. Kalivas PW, Volkow ND. The neural basis of addiction: a pathology of motivation and choice. *Am. J. Psychiatry.*, 2005, 162 (8): 1403–13.
17. Katzung B.G., *Basic & Clinical Pharmacology*, 10th Edition, Lange Medical Books; McGraw-Hill, Stamford, Connecticut, SUA, 2007.
18. Kenna GA, Nielsen DM, Mello P et al., Pharmacotherapy of dual substance abuse and dependence. *CNS Drugs*, 2007, 21 (3): 213–37.
19. Koob G et al., Stress, dysregulation of drug reward pathways, and the transition to drug dependence. *Am. J. Psychiatry.*, 2007, 164 (8): 1149–59.
20. McClung C, Sidiropoulou K, Vitaterna M, Takahashi J, White F, Cooper D, Nestler E, Regulation of dopaminergic transmission and cocaine reward by the Clock gene, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2005, 102 (26): 9377–81.
21. Vascia G., Tennant CC, Cocaine use and cardiovascular complications". *MJA*, 2002, 177 (5): 260–262.
22. Voicu V. *Toxicologie Clinică*; 1997, Editura Albatros, Bucureşti.
23. Voicu V., Macovei R., Miclea L. *Ghid de toxicologie clinică*, 1998, Editura Amaltea, Bucureşti.

Scanned with OKEN Scanner

PARTICULARITĂȚI DE FARMACOTERAPIE LA NOU NĂSCUT ŞI COPILUL MIC

Andrei Luca[1], *Ancuța Dumitroaia*[1], *Dr. Liliana Tarțău*[1]
UMF Gr.T. Popa Iaşi
[1]Disciplina de Farmacologie, Algeziologie

Abstract: Aim: Theoretical presentation of the pharmacotherapy particularities in newborn and infants. The new born is susceptible to develop severe adverse reactions when there are administered certain drugs. Profound changes in the development and the maturation of neonates' organs and organ systems over variable periods of time potentially place neonates at increased risk and/or at different risks compared with adults or older children on exposure to pharmaceutical agents. In this case along side the factors that induce this susceptibility there are also a series of particularities as enzymatic disorders, glomerular filtration and deficit of myelinization. The dosage for children cannot be extrapolated from adults, being expressed generally on age groups or on body weight. Side effects are numerous and depend on the administered doses and also of the drug classes used with therapeutic purpose as well as preventional especially on the preterm infants for avoiding severe infections. Administering drugs to a new born presents a high risk and should only be performed at the recommendation of a pediatrician and following exactly the fixed dosage. Most drugs are transferred to breast milk only in small amounts and the dose to which the infant is exposed is very low and well below the therapeutic dose for an infant. However, all infants exposed to drugs via breast milk should be observed for drug-related side effects. There are drugs which are considered unsuitable for use by breastfeeding mothers for exemple: amiodarone, cytotoxic agents, lithium and others. Psychiatric drugs, anticonvulsants, and antimicrobials have been reported to cause the most adverse reactions. Central nervous system and gastrointestinal (eg, diarrhea) effects have been reported with these drug classes. Some medications may cause significant infant adverse effects when taken by nursing mothers. Oral opioids may cause the nursing infant to become excessively sleepy or sedated, which may impair feeding. When confronted with a mother who is breast-feeding her infant, administration of some medications by the mother may cause the pediatric clinician to recommend discontinuing breast-feeding, discontinuation of the medication, a change to a different medication, or to use other nutritional products to replace breast-feeding at certain times. **Keywords**: adverse reactions, doses, newborn.

Rezumat: Scop: prezentarea teoretică a particularităților de farmacoterapie la nou născut şi copilul mic. Copilul nou născut este susceptibil să dezvolte

Scanned with OKEN Scanner

reacţii adverse cu severitate crescută, la anumite medicamente, faţă de adult. Datorită unor importante modificări în ceea ce priveşte dezvoltarea şi maturizarea organelor şi sistemelor nou născuţilor, pe perioade variabile de timp, aceştia sunt plasaţi în rândul persoanelor cu risc crescut sau cu variate riscuri, comparativ cu adulţii sau copiii mari, privind expunerea la medicamente. În acest caz, pe lângă factorii ce favorizează aceasta susceptibilitate, există şi o serie de particularităţi ale nou născutului, precum carenţele enzimatice, filtrarea glomerulară insuficientă şi deficitul de mielinizare. Dozajul pentru copii nu poate fi extrapolat de la adulţi, fiind exprimat în general pe grupe de vârsta sau pe greutatea corporală. Efectele adverse sunt numeroase şi depind de dozele administrate cât şi de clasele de medicamente utilizate, atât în scop terapeutic, cât şi profilactic, în special la nou-născutul prematur, în vederea evitării infecţiilor grave. Administrarea medicamentelor la nou născut prezintă un risc crescut şi trebuie efectuată doar la recomandarea medicului pediatru şi urmărind cu strictețe dozajul stabilit. Multe dintre medicamente sunt transferate de la mamă la copil prin lapte, doar în cantităţi mici, de aceea doza la care este expus sugarul este foarte scăzută, şi foarte apropiată faţă de doza terapeutică pentru un copil. Cu toate acestea toţi sugarii expuşi la medicamentele eliminate prin lapte, trebuie observaţi în ceea ce priveşte efectele adverse la acestea. Există medicamente care sunt contraindicate a fi administrate mamelor care alăptează, ca de exemplu: amiodarona, agenţii citotoxici, litiul şi altele. Medicaţia bolilor psihice, anticonvulsivantele şi chimioterapicele antibacteriene, pot produce multe efecte adverse, cele mai frecvent raportate fiind manifestările nervos centrale şi cele gastrointestinale (de exemplu diareea). Opioidele cu administrare orală, pot cauza la copil somnolenţă excesivă, sau sedare, fapt ce poate influenţa alimentarea. În condiţiile unei mame care alăptează, administrarea unor medicamente acesteia, poate pune medicul pediatru în situaţia de a recomanda fie întreruperea alăptării, fie oprirea administrării medicamentului respectiv, şi schimbarea acestuia cu un altul, sau folosirea altor produse nutriţionale, care să înlocuiască laptele matern, pentru o anumită perioadă de timp. **Cuvinte cheie**: reacţii adverse, doze, nou născut.

1. Date generale

Administrarea medicamentelor la copii este extrem de periculoasă în mod special dacă interesează sugarii şi nou născuţii. Acest fapt este datorat fiziologiei cu mult diferite de ce a adultului şi faptului că dezvoltarea mecanismelor metabolice este incomplet definitivată. În aceste condiţii vom întâlni, mult mai frecvent, reacţii adverse legate de medicaţie, iar acestea, sunt de cele mai multe ori grave, cu un caracter toxic pronunţat.

Copiii născuţi prematur, sunt şi mai sensibili la administrarea de medicamente, iar aceştia, datorită în genere, a necesităţii unor intervenţii

Scanned with OKEN Scanner

sau a unor proceduri medicale au nevoie de tratament pentru a preveni infecţii grave, dar care să poată fi suportate, chiar şi în cazul dezvoltării insuficiente a unor sisteme, ca cel digestiv. (Autret-leca E. et al., 2006)

Insuficienta eliminare a substanţelor toxice la nivel renal, precum şi metabolizarea insuficientă la nivel hepatic, pot duce la complicaţii, care pot fi chiar letale, din cauza toxicităţii crescute a unor medicamente.

Medicamentele cele mai des utilizate la această vârstă, sunt antipireticele, analgezicele sau chimioterapicele antibacteriene, în ultimul timp luând amploare şi administrarea de medicamente antireflux. (Taylor-Zapata P. et al., 2007)

Medicaţia, indiferent de specificul ei, ar trebui administrată sub strictă supraveghere şi indicaţie a medicului, cu semnalarea oricărui efect secundar apărut, chiar dacă acesta este minor. În timp ce majoritatea părinţilor respectă aceste sfaturi, există şi excepţii cu situaţii de neutilizare în concordanta cu prescripţiile medicului, aceste aspecte putând duce la supradozaj, în special la medicamentele administrate pentru diverse viroze, la copii sub vârsta de 2 ani.

2. Particularităţi fiziologice ale nou născutului şi copilului mic

Există o serie de particularităţi la nou-născut şi prematur, în special cele legate de imaturitatea aparatelor şi sitemelor organismului, care pot să influenţeze semnificativ farmacocinetica medicamentelor administrate la aceată vârstă.

Diferenţa răspunsului la medicamente, este determinat la nou născut de unii factori şi anume:

- barierele biologice sunt incomplet formate, de unde absorbţia crescută prin mucoase şi piele a unor medicamente;
- sucurile digestive sunt reduse cantitativ şi lipsite de majoritatea fermenţilor, justificând lipsa de eficienţă a unor medicamente (cloramfenicol) sau resorbţia intestinală slabă a altora (vitamine A, K etc); (Rang&Dale, 2007)
- datorită unei suprafeţe corporale mult mai extinse în raport de greutate şi a unor proporţii mult mai mari de apă în organism comparativ cu adultul, farmacocinetica medicamentelor administrate la copii poate fi influenţată, cu aparţia de efecte adverse; (Hartnoll G et al., 2000)
- cantitatea mică de proteine sangvine disponibile pentru legarea şi transportarea medicamentelor, capacitatea scăzută de metabolizare hepatică datorită imaturităţii relative a acestui organ, ca şi eliminarea renală deficitară la copii sunt factori care explică creşterea toxicităţii şi deci a pericolului medicamentelor la copii. (Rahman A et al., 2004) (Rang&Dale, 2007)

Scanned with OKEN Scanner

În general absorbția unui medicament pe cale orală este, în cea mai mare parte a cazurilor, redusă şi foarte neregulată.

Dimpotrivă, absorbția pe cale rectală, dacă se utilizează o formulă adecvată, poate să fie optimă. Fixarea medicamentelor de proteinele plasmatice este în general redusă la nou născut şi poate antrena concentrații mai crescute la nivelul organelor.

Metabolizarea medicamentelor poate fi foarte diferită, în funcție de pacientul la care acestea se administrează: nou-născut prematur, nou născut la termen sau copil mic. Biotransformarea medicamentelor, în absența expunerii la agenții inductori în timpul vieții intrauterine, este mult mai redusă în timpul primelor 2 săptamâni de viață. O creştere spectaculoasă se manifestă în general spre ziua a 15-a - 18-a de viață, cu un coeficient de metabolizare care poate fi mai mare decât la adult, la 2-3 luni după naştere. (Rahman A et al., 2004) (Gupta A et al., 2005)

În comparație cu nou născutul la termen, copiii născuți prematur, au un tract gastrointestinal imatur dezvoltat, cu o colonizare defectuoasă a colonului de către bacterii şi un sistem imun deficitar.

Din multitudinea de factori care influențează modul in care nou născutul răspunde la tratamentul medicamentos, cum ar fi, greutatea, momentul naşterii şi factorii ce țin de viața intrauterină, se evidențiază şi particularitățile care țin de imaturitatea sistemelor biochimice, ce vor conduce la deficiențe de tip enzimatic, cu repercusiuni în metabolizarea medicamentelor. (Hartnoll G et al., 2000) (Impicciatore P et al., 2001)

În cazul copiilor născuți la termen, activitățile unor enzime, cum ar fi glucuron-transferaza hepatică, apoi reacțiile de glucurono-conjugare a bilirubinei şi a medicamentelor, sunt reduse sau se realizează în mică măsură.

Icterul fiziologic este întâlnit frecvent la nou născut şi prematur, datorită cantității crescute de bilirubină liberă circulantă, din sânge. în cazul administrării, de exemplu, de sulfonamide, care prezintă afinitate pentru situsul pe care o parte din bilirubina plasmatică este legată de proteine, aceasta este deplasată, consecința fiind creşterea şi mai mare a concentrației pigmentului în plasmă. După traversarea barierei hematoencefalice, la nivelul creierului, determină icter nuclear prin pătrunderea în nuclei bazali. Acest proces este facilitat de o mielinizare incompletă la nivelul substanței albe cerebrale. (Knight M et al., 1994) (Roberts R et al., 2007)

Pătrunderea bilirubinei la nivel cerebral poate avea consecințe foarte grave, de la leziuni cerebrale irecuperabile, până la moartea sugarului, datorită faptului că aceasta este un puternic toxic pentru sistemul nervos central. (Gupta A et al., 2005) (Taylor-Zapata P et al., 2007)

Scanned with OKEN Scanner

La naştere, funcţia renală este redusă în ansamblu, (filtrarea glomerulară, secreţia tubulară) ceea ce determină o limitare a capacităţii de eliminare a medicamentelor, până la vârsta de 6-8 luni.

Eliminarea la nivel renal, este redusă la nou născut, deoarece filtrarea glomerulară este deficitară, fiind mai scăzută cu 30% - 50%, faţă de cea a adultului tânăr. (Rang&Dale, 2007)

Mai multi factori patogeni ca: hipoxia, alterarea funcţiei renale sau gastrointestinale, insuficienţa cardiacă, sindromul de detresă respiratorie etc. au urmări foarte importante asupra metabolizării medicamentelor şi asupra efectului lor terapeutic. În general, toate aceste afecţiuni determină o scădere a capacităţii de eliminare a substanţelor din organism, care deja era deficitară. (Giacoia GP et al., 2006)

O altă particularitate a nou născutului, de data aceasta manifestată, în timpul unei afecţiuni este reprezentată de imposibilitatea organismului acestuia de a-şi menţine homeostazia. Mai mult chiar, dacă, spre exemplu, copilul prezintă diaree, acesta nu va putea conserva apa în organism şi se va deshidrata, deseori starea sa devening gravă, cu risc letal.

3. Doze utilizate în pediatrie

La calculul dozei de medicament, ce poate fi administrată unui copil, pe langă particularităţile fiziologice enumerate mai sus, se vor stabili şi criterii legate de faptul că rata de absorbţie este mare, pe fond de aciditate gastrică redusă, aspect care este important pentru substanţe cu indice terapeutic mic. Nou născutul are o suprafaţă corporală mare comparativ cu greutatea, motiv pentru care la nivelul tegumentelor, substanţele aplicate se absorb foarte uşor şi poate apare o accentuare a efectelor adverse. (Hartnoll G et al., 2000)

De asemenea, albuminele prezente în concentraţie mică, determină la o legare redusă a medicamentelor de proteinele plasmatice, şi în acelaşi timp, cantitatea scăzută de ţesut adipos face ca substanţele liposolubile să fie distribuite într-un volum mic. (Rahman A. et al., 2004)

Sensibilitatea receptorilor la liganzii endogeni şi exogeni, diferă foarte mult, conducând la apariţia unor efecte paradoxale ale unor medicamente, cum ar fi: hiperkinezia la fenobarbital sau în cazul copiilor hiperreactivi, sedarea la amfetamine. (Rang &Dale, 2007) (Impicciatore P et al., 2001)

Stabilirea dozelor de medicament se poate face după mai multe criterii, de exemplu cel mai corect ar fi luând în calcul suprafeţa corporală sau pot fi corelate mai multe valori, uneori fără a se specifica vârsta pacientului, menţiunea de copil plasându-l pe acesta sub vârsta de 12 ani. (Giacoia GP et al., 2005)

Scanned with OKEN Scanner

Există şi cazuri cu situatii speciale, când de exemplu se pune problema unui pacient cu o rată crescut a metabolismului, sau când copilul este obez şi este necesar să se ţină seama de greutatea ideală, care corespunde vârstei respective.

4. Efecte adverse ale medicamentelor la nou născut

Administrarea oricăarui medicament, mai ales la copiii cu vârste mai mici de 6 luni, prezintă anumite riscuri, de aceea sfatul şi recomandările medicului pediatru sunt esenţiale, pentru a evita astfel apariţia unor complicaţii grave sau chiar letale. (Bratlid D., 2005)

Efectele adverse la medicamente sunt frecvente, atât la nou născuţii la termen, cât şi la nou născuţii prematur.

În cele ce urmează vor fi enumerate câteva dintre efectele adverse cele mai des întâlnite, uneori particulare, după administrarea unor medicamente la copil.

Acidul acetisalicilic (Aspirina) administrata la copil, pentru efectul său antipiretic, antiinflamator, într-o serie de afecţiuni virale (de exemplu în boli eruptive), poate provoca sindromul Reye cu afectare hepatică, renală şi a sistemului nervos central. (Rang&Dale, 2007)

Vărsăturile sunt destul de frecvente la copii şi în majoritatea cazurilor nu sunt grave şi nu necesită tratament simptomatic. Managementul vărsăturilor asociate sau secundare unor afecţiuni grave, poate include administrarea medicaţiei antiemetice, care poate provoca la copilul mic, reacţii adverse grave şi chiar intoxicaţii. Simptomele cel mai frecvent asociate cu administrarea acestora sunt convulsiile şi coma. De asemenea trebuie sa se menţioneze că antiemeticele nu sunt recomandate în toate tipurile de vărsături, în unele cazuri aceste medicamente puntând chiar agrava boala iniţială. (Giacoia GP et al., 2006) (Gupta A et al., 2005)

Unul dintre medicamentele cel mai des utilizate pentru efectul său antipiretic şi analgezic este acetaminofenul (Paracetamolul). Acesta poate fi administrat de obicei fără probleme, cu condiţia să fie respectate dozele de administrare (20 miligrame pe kilogram corp, pe zi). Acetaminofenul administrat în doze mult prea mari, poate determina efecte toxice grave. Intoxicatia cu acetaminofen este diagnosticată destul de greu şi este caracterizată prin aparitia unor simptome cum ar fi: greaţa, vărsăturile, somnolenţa, urmate de insuficienţă hepatică şi renală, care se pot remite odată cu întreruperea administrarii medicamentului şi stabilirea unei conduite terapeutice corespunzatoare. (McIntyre J et al., 2004) (Roberts R et al., 2003)

La nou-născuţi şi mai ales la prematuri, dozele obişnuite de cloramfenicol, pot provoca un sindrom toxic mortal, numit "sindromul cenuşiu". (Rang &Dale, 2007)

Scanned with OKEN Scanner

5. Efecte adverse ale medicamentelor eliminate prin secreția lactată

Organismul nou-născutului şi sugarului poate fi influențat, uneori puternic şi nefavorabil, de medicamentele folosite de mame, care ajung la sugar prin laptele supt.

Multe dintre medicamente sunt transferate de la mamă la copil prin lapte, doar în cantități mici, de aceea doza la care este expus sugarul este foarte scăzută, şi foarte apropiată față de doza terapeutică pentru un copil. Cu toate acestea toți sugarii expuşi la medicamentele eliminate prin lapte, trebuie observați în ceea ce priveşte efectele adverse la acestea. (Akus M et al., 2007) (Della-Giustina K et al., 2003)

Astfel, trec cu uşurință în laptele matern unele antibiotice (cloramfenicol, tetracicline), chimioterapice (sulfamide, acid nalidixic), metronizadol, deprimante ale sistemului nervos central (fenobarbital, bromuri, diazepam, meprobamat, clorpromazină), unele analgetice antipiretice (aspirină, fenacetină, paracetamol), unele hipotensoare (rezerpina, guanetidina), chinidina etc. (Rang&Dale, 2007) (Nahum GG et al., 2006) (Anderson PO et al., 2003) (Freed GL et al., 1995)

De aceea utilizarea medicamentelor atât la mamele care alăptează, cit şi. la sugar trebuie restrânsă la maximum, iar atunci când totuşi trebuie folosite medicamente, acestea vor fi recomandate de specialist, care va urmări atent şi efectele folosirii lor. În condițiile unei mame care alăptează, administrarea unor medicamente acesteia, poate pune medicul pediatru în situația de a recomanda fie întreruperea alăptării, fie oprirea administrării medicamentului respectiv, şi schimbarea acestuia cu un altul, sau folosirea altor produse nutriționale, care să înlocuiască laptele matern, pentru o anumită perioadă de timp.

Concluzii

Administrarea medicamentelor la nou născut prezintă un risc crescut şi ar trebui realizată doar la recomandarea unui medic pediatru, cu urmărirea cu strictețe a schemei terapeutice stabilite. Factorii de pot contribui la stabilirea unei cantități corespunzătoare de medicament ce trebuie administrată unui copil, în special unui nou-născut, sau prematur, sunt multipli, determinarea corectă a dozei reprezintă un proces complex, ce presupune multă responsabilitate din partea medicului. Este important a se folosi pentru dozarea unui medicament tipizat, măsura standard recomandată de producător.

Părintele trebuie sa ajute medicul în orice moment la efectuarea unei anamneze corecte, în special în ceea ce priveşte apariția de efecte adverse la medicamente, pentru stabilirea corespunzătoare a schemelor terapeutice.

Scanned with OKEN Scanner

Bibliografie selectivă

1. Akus M, et al. Lactation safety recommendations and reliability compared in 10 medication resources. *Ann. Pharmacotherapy*. 2007; 41:1352-1360.
2. Anderson PO, et al. Adverse drug reactions in breastfed infants: less than imagined. *Clin. Pediatr.* 2003; 42:325-340.
3. Autret-Leca E., Bensouda-Grimaldi L., Le Guellec C., Jonville-Bera A.P. Prescription and children. *Arch. Pediatr.* 2006; 13 (2):181-185.
4. Bratlid D. Are children getting the right drugs? *Tidsskr. Nor. Laegeforen*, 2005; 125(23):3.290-3.292.
5. Della-Giustina K, et al. Medications in pregnancy and lactation. *Emergency Clinics of North America*. 2003; 21:585-613.
6. Freed GL, et al. National assessment of physicians' breast-feeding knowledge, attitudes, training, and experience. *JAMA*. 1995; 273:472-476
7. Giacoia GP, Birenbaum DL, Sachs HC, Mattison DR, The Newborn Drug Development Initiative, *Pediatrics*, Vol. 117 No. 3 March 2006, pp. S1-S8.
8. Gupta A., Waldhauser L., Adverse drug reactions from birth to early childhood, *Pediatric Clinics of North America*, 2005, Volume 44, Issue 1, Pages 79-92.
9. Hartnoll G, Betremieux P, Body water content of extremely preterm infants at birth. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal* Ed. 2000; 83 :F56 –F59.
10. Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A, Provasi D, Pandolfini C. Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2001; 52 :77 –83.
11. Knight M. Adverse drug reactions in neonates. *J. Clin. Pharmacol.* 1994; 34:128 –355.
12. McIntyre J, Choonara I. Drug toxicity in the neonate. *Biol. Neonate.*, 2004; 86 :218 –221
13. Nahum GG, et al. Antibiotic use in pregnancy and lactation. *Obstetrics and Gynecology*. 2006; 107:1120-1138
14. Rahman A., Kauffman R. The integration of pharmacokinetics and pharmacodynamics: understanding dose-response. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 2004; 44 :111 –136.
15. Rang H.P., Dale M.M., Ritter J.M., *Pharmacology*, 6th Edition, Williams&Wilkins, Baltimore, Maryland, 2007.
16. Roberts R., Rodriguez W., Murphy D., Crescenzi T. Pediatric drug labelling: improving the safety and efficacy of pediatric therapy. *JAMA*. 2003; 290(7):905-951.
17. Taylor-Zapata P., Mattison DR, Making Progress for How Medicines Are Used in Children, *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*, 2007; 161(9): 916 - 916.

Scanned with OKEN Scanner

EFECTELE SECUNDARE ALE UTILIZĂRII MORFINEI PENTRU TRATAMENTUL DURERII

Dr. Diana Ciubotariu
UMF Gr.T. Popa Iaşi
Disciplina de Farmacologie, Facultatea de Medicină Dentară

Abstract: Aim: Literature data research regarding the side effects of morphine utilization in pain treatment. Opioids represent the most efficient class of analgesics. The clinical situations where these substances are indicated for use are ever more extended. Morphine continues to represent the most extensively used opioid substance for pain control. However, its adverse reactions have a very high prevalence and sometimes are considerable severe. Situations where morphine administration needs to be stopped due to severe side effects of the drug are relatively rare. Nevertheless, especially in cases of morphine high doses administration for short periods (such as acute pain, either post-traumatic or post-surgery), medication is frequently needed to control symptoms such as vomiting or pruritus. In case of chronic use, the most important side effects are obviously tolerance and dependence development. These considerably limit the use of opioids in pain control. Other important side effects include constipation and severe sedations. Morphine-induced suppression of the immune system is often disregarded by physicians. **Keywords:** opioids, morphine, side effects, dependence.

Rezumat: Scop: Cercetarea datelor din literatură referitoare la efectele adverse ale utilizării morfinei în tratamentul durerii. Opiaceele sunt cele mai eficiente analgezice cunoscute, iar gama de indicaţii terapeutice pentru această clasă de substanţe devine din ce în ce mai extinsă. Morfina continuă să fie cel mai frecvent utilizat opiaceu pentru controlul durerii. Efectele adverse ale acesteia sunt însă foarte frecvente şi adesea severe. Chiar dacă situaţiile ce necesită stoparea administrării morfinei ca urmare a reacţiilor adverse sunt rare, în special în cazul administrării de doze mari de morfină pentru perioade scurte (durere acută, post-traumatică sau post-intervenţională), unele efecte adverse precum vărsăturile şi pruritul necesită frecvent tratament medicamentos. În cazul utilizării cronice, cele mai redutabile efecte adverse, care limitează dramatic posibilitatea administrării morfinei, sunt reprezentate de dezvoltarea toleranţei şi dependenţei. Alte efecte adverse importante, mai ales în cazul administrării cronice, sunt constipaţia şi sedarea. Deprimarea sistemului imun consecutiv administrării morfinei reprezintă o realitate frecvent neglijată de către practician. **Cuvinte cheie:** opiacee, morfină, efecte adverse, dependenţă.

Scanned with OKEN Scanner

1. Date generale

Opiaceele sunt cele mai eficiente analgezice cunoscute. Acţiunea analgezică se realizează atât la nivelul rădăcinii posterioare a nervilor spinali, cât prin activarea circuitelor cu rol în controlul durerii (cu traseu descendent dinspre mezencefal, prin cordonul anteromedial al măduvei spinării, către ganglionii spinali). Pe acest traseu, densitatea receptorilor opioizi, ca şi nivelul opio-peptidelor endogene, este deosebit de ridicat.

Eficienţa acestor substanţe este maximă pe componenta secundară a percepţiei dureroase, nu pe cea primară (pe durerea de tip continuu, chinuitor, nu pe componenta iniţială, acută).

Reducerea durerii neuropate este realizată doar de către doze relativ mari din aceste substanţe, în schimb opiaceele sunt foarte eficiente în reducerea durerii de tip emoţional (Koob G.F. şi Le Moal M., 2006). Doze relativ ridicate de opiacee realizează efecte anestezice locale, mediate probabil prin acţiune la nivelul rădăcinii dorsale a nervilor spinali.

Principalele indicaţii medicale în ceea ce priveşte utilizarea opiaceelor în tratamentul durerii sunt:

- în cazul **durerii acute**: infarctul acut de miocard, post-traumatic, post-arsuri, post-operator, în obstetrică, în cazul unor manevre dureroase în ortopedie sau al unor proceduri diagnostice dureroase;
- pentru controlul **durerii cronice**. Durerea asociată stadiilor finale ale neoplaziilor reprezintă principala indicaţie terapeutică a utilizării opiaceelor.
- alte indicaţii includ: nevralgia trigeminală, durerea de tip central, causalgia, durerea membrului fantomă, durerile din unele afecţiuni ale coloanei vertebrale (sciatică etc).

Pe lângă administrarea orală sau subcutanată, respectiv intramusculară, se practică administrarea a opiaceelor intratecală sau epidurală (mai ales în obstetrică), în acest caz efectele asupra funcţiei motorii şi percepţiei senzoriale fiind minime.

Analgezia controlată de pacient reprezintă o metodă de administrare a opiaceelor în care pacientul poate optimiza singur doza administrată (administrarea se poate realiza pe cale internă, dar mai nou şi prin dispozitive tip pompă; acestea asigură administrarea injectarea intravenoasă, subcutanată, intramusculară sau intratecală a unor cantităţi de substanţă, doza fiind comandată de pacient).

Dintre opiacee, cele mai utilizate pentru controlul durerii sunt:

I. **Agonişti puri ai receptorilor opioizi**: morfină, codeină, dihidrocodeină, metadonă, piritramida, hidromorfon, oxicodon, petidină

Scanned with OKEN Scanner

(meperidină), fentanil, alfentanil, sufentanil, remifentanil. Fentanilul şi derivaţii sunt utilizaţi în cadrul anesteziei generale.

Heroina, deosebit de eficientă ca analgezic, are utilizare limitată datorită înaltului potenţial addictiv); în majoritatea ţărilor, inclusiv România şi Statele Unite ale Americii, utilizarea ei ca medicament nu este adminsă.

II. **Agonişti parţiali ai receptorilor μ**: buprenorfina, tramadol, meptazinol;

III. **Agonişti antagonişti** (agonişti pe receptorii κ, antagonişti / agonişti pe receptorii μ): pentazocina.

Între opiacee, morfina rămâne cea mai valoroasă opţiune terapeutică, în ciuda faptului că greţurile şi vărsăturile reprezintă efecte adverse frecvente (Hanks G. et al., 2005). Senzaţia de euforie şi detaşare pe care o determină morfina sunt de asemenea binevenite în controlul anxietăţii în cadrul tratamentului paliativ. Morfina este considerată prima opţiune terapeutică pentru durerea de intensitate moderată spre severă asociată patologiei tumorale maligne. În ciuda faptului că hidromorfonul ar determina un mai bun control al durerii în condiţiile unui profil mai favorabil al efectelor adverse, morfina rămâne prima alegere pentru analgezia controlată de pacient în post-chirurgie.

2. Efectele adverse în cursul terapiei cu morfină

Efectele adverse ale tratamentului cu această morfină, atât acut cât şi cronic, au însă o incidenţă crescută şi sunt adesea severe. În cazul tratamentului cronic, cel mai redutabil efect advers este dezvoltarea toleranţei şi a dependenţei.

Cele mai frecvent semnalate efecte adverse sunt cele la nivelul tractului gastrointestinal. Carvalho et al., 2008, relevă, în cazul administrării intratecale a 4 mg de morfină post-cezariană, în primele 24 de ore de la debutul administrării, o incidenţă de 18% a vărsăturilor, în timp ce senzaţia de greaţă a impus utilizarea de medicaţie antiemetică în 21% din cazuri. Utilizarea în mod cronic a acestei substanţe determină o prevalenţă de 95% a senzaţiei de gură uscată şi de 88% a constipaţiei, senzaţia de greaţă fiind raportată de mai puţin de 50% dintre pacienţi (Glare P. et al., 2006). Acelaşi studiu severitatea crescută a senzaţiei de gură uscată, 57% din pacienţi considerându-l de intensitate moderată spre severă.

Greţurile şi vărsăturile sunt simptome frecvente determinate de administrarea opiaceelor, datorate stimulării directe din substanţa reticulată a regiunii laterale din puntea cerebrală. Se adaugă probabil, în cazul acestora, o componentă vestibulară (Katzung B., 2007).

Constipaţia recunoaşte drept mecanism încetinirea peristaltismului intestinal, concomitent cu creşterea tonicităţii sfincteriene, iar xerostomia se datorează scăderii secreţiei salivare.

Scanned with OKEN Scanner

Frecvent întâlnit este pruritul cutanat, apărut ca urmare a acțiunii directe a morfinei de degranulare mastocitară.

Acest simptom apare la aproximativ 40% din pacienții cărora li s-au montat post-operator sisteme de autocontrol a durerii în primele 8 ore de la începerea administrării substanței (Hong D., 2008).

Studiul efectuat de Carvalho B., et al., 2008, constată, ca urmare a administrării intratecale a 4 mg de morfină post-cezariană, necesitatea utilizării medicației antihistamince la 21% din paciente primele 24 de ore de la debutul administrării la 9% din paciente în intervalul 24 – 48 de ore de la debutul administrării. De altfel, calea intratecală de administrare a morfinei este mai frecvent asociată cu apariția pruritului (Katzung B., 2007).

O altă reacție supărătoare în cazul utilizării morfinei o reprezintă retenția urinară. Reacția care este raportată la doar 0,4% (Yu S.Y., 2004) din pacienți în cazul utilizării cronice, dar în cazul utilizării acute prevalența ei este importantă. În cazul utilizării morfinei în cadrul analgeziei controlate de pacient postoperator, secundar intervențiilor ortopedice, retenția urinară a fost raportată de 75% din pacienți (Hopkins D., 1998). Efectul se datorează creşterii tonusului sfincterelor vezicale.

O serie de alte reacții ale morfinei la nivelul sistemului nervos vegetativ au în general un nivel acceptabil al severității, însă în cazul supradozării ar putea pune probleme vitale. Astfel, merită amintite deprimarea respiratorie (prin scăderea sensibilității centrului respirator bulbar la concentrația CO_2 sanguin) şi hipotensiunea arterială, mai ales ortostatică. Hipotensiunea este în relație cu vasodilatația periferică, arterială şi venoasă, datorată parțial şi eliberării de histamină din mastocite. Creştere concentrația CO_2 sanguin determină vasodilatație cerebrală şi creşterea consecutivă a presiunii intracraniene (la nivel cerebral, efectul vasodilatator al morfinei nu se manifestă).

Scăderea tensională determinată de morfină apare mai pregnant la vârstnici (Hugues F.C. et al., 1992) şi nu se însoțeşte în general de creşterea frecvenței cardiace (adesea apare chiar o scădere a acestui parametru), faptul datorându-se deprimării centrilor cardioreglatori de la nivelul trunchiului cerebral.

Alte efecte la nivelul sistemului nervos vegetativ sunt fără risc vital. Între acestea, enumerăm: deprimarea funcției renale (este datorată scăderii fluxului sangvin, dar şi creşterii eliberării de hormon antidiuretic), scăderea tonusului musculaturii uterine (determină travaliu prelungit), contracția musculaturii netede a veziculei biliare (putând determina colici biliare, mai ales în condițiile în care creşte tonusul sfincterului Oddi).

Morfina creşte eliberarea de hormon antidiuretic, prolactină, hormon somatotrop, scăzând în schimb secreția de hormon luteinizant.

La nivel cutanat, o altă reacție adversă raportată, însă mult mai rar întâlnită şi mult mai benignă din punctul de vedere al modului de percepție de către pacient este transpirația.

Scanned with OKEN Scanner

Mioza şi voalarea vederii sunt reacţii comună la administrarea agoniştilor μ (cu excepţia meperidinei), care însă prezintă avantajul că pe baza ei se poate diagnostica cu relativă uşurinţă supradozarea. Se datorează inhibării nucleului oculomotor Edinger-Westphal din mezencefal, cu afectarea adaptării la lumină.

Suprimarea reflexului de tuse de către opiacee este de dorit în unele situaţii (codeina, dextrometorfanul şi propoxifenul sunt utilizate ca antitusive), însă favorizează acumularea secreţiilor bronşice şi atelectaziei. Bronhospasmul semnalat ca urmare a administrării morfinei recunoaşte probabil ca mecanism eliberarea de histamină.

Depresia imună determinată de morfină în administrare cronică este un fapt oarecum neglijat. Morfina scade activitatea celulelor *natural-killer* şi răspunsul proliferativ al limfocitelor la mitogeni, afectând totodată şi chemotaxia şi producerea de anticorpi) (Lupuşoru CE, 2001). Morfina scade secreţiile glandulare de la nivelul tubului digestiv şi glandelor anexe (incusiv secreţia salivară) şi de la nivelul tractului respirator. Morfina scade rata metabolismului bazal şi determină hipotermie.

Rigiditatea tronculară determinată de morfină recunoaşte mai ales o componentă supraspinală, şi nu la nivel spinal, aşa cum s-a considerat multă vreme (Katzung B., 2007). La nivelul sistemului muscular, mişcările mioclonice datorate administrării morfinei sunt de asemenea frecvent relatate.

Multe dintre limitările utilizării morfinei se datorează însă efectelor acesteia la nivelul sistemului nervos central. Efectele inhibitorii la acest nivel, benefice în limitarea componentei emoţionale a percepţiei dureroase, devin adevărate impedimente în desfăşurarea activităţilor curente ale pacienţilor în cazul utilizării pe termen lung. Sedarea a fost raportată de 88% din pacienţi în cazul utilizării cronice, în timp ce în cursul administrării acute post-operatorii de morfină intravenos, sedarea excesivă a fost raportată de aproximativ 20% dintre pacienţi. Sedarea şi respectiv efectul hipnotic al opiaceelor se manifestă mai pregnant la vârstnici, fiind probabil în relaţie şi cu scăderea clearence-ului renal (Keïta H. Et al., 2008).

În administrarea acută a unei supradoze, opiaceele determină iniţial o perioadă de hiperexcitabilitate (agitaţie, prurit), euforie, halucinaţii. Urmează la scut timp faza inhibitorie la nivel central (persoana manifestă disforie, apatie, ostilitate, agresivitate), dizartrie, lentoare intelectuală, alterări ale memoriei, atenţiei, alterarea reflexelor, somnolenţă, contracţii musculare involuntare. Fazele avansate ale intoxicaţiei acute convulsii, comă, colaps, deces.

Administrarea cronică a morfinei în scopuri medicale poate fi urmată de dezvoltarea toleranţei şi chiar a dependenţei. Toleranţa la opiacee se dezvoltă cu rapiditate pentru efectele analgetic, euforizant, hipnotic (în general pentru efectele cu o importantă componentă nervoasă centrală).

Scanned with OKEN Scanner

De asemenea, administrarea repetată creşte semnificativ doza letală. Faţă de o doză letală de 30 mg morfină parenteral sau 120 mg oral pentru un adult normal, non-tolerant, doza letală poate creşte la peste 2g morfină intravenos administrate pe parcursul a 2 – 3 ore, fără modificări importante ale tensiunii arteriale şi frecvenţei cardiace (Koob G.F. şi Le Moal M., 2006).

Toleranţa la opiacee se caracterizează şi prin scurtarea duratei de acţiune. Se obţine toleranţă şi la efectul deprimant respirator, dar la efectul miotic, constipant, de producere a rigidităţii tronculare şi sedativ toleranţa este minimă. În ceea ce priveşte dezvoltarea toleranţei la efectul analgezic, responsabile sunt modificările de la nivelul cornului dorsal al măduvei spinării, iar plexul mioenteric intestinal suferă o serie de modificări care permit dezvoltarea toleranţei la opiacee (toleranţa la efectul de scădere a motilităţii tubului digestiv fiind totuşi, aşa cu s-a mai amintit, minimă).

O problemă relativ controversată rămâne dezvoltarea dependenţei iatrogene la administrarea morfinei. Se apreciază că mai puţin de 1% din pacienţei aflaţi sub tratament cu morfină dezvoltă dependenţă, însă datele în acest sens sunt foarte dificil de evaluat şi este necesară raportarea lor sistematică (Boureau F. et al, 1992).

La persoanele dependente, timpul scurs de la ultima administrare a morfinei până la instalarea sindromului de abstinenţă este de aproximativ 14 – 20 de ore, scăzând cu cât dependenţa este mai puternică. Sindromul de abstinenţă secundar administrării morfinei are intensitate maximă la 36 – 48 ore de la administrarea ultimei doze, principalele simptome atenuându-se până la extincţie după 5 – 10 zile de la ultima doză de opiaceu administrată (Koob G.F. şi Le Moal M., 2006).

Sindromul de abstinenţă secundar stopării administrării opiaceelor se caracterizează printr-o veritabilă furtună vegetativă, cu lăcrimare, rinoree, căscat, transpiraţie, hipersecreţie bronşică, hipertensiune arterială, tahicardie, midriază, hipertermie, diaree (poate alterna cu constipaţie), deprimare respiratorie după o perioadă de polipnee, tremor, anorexie, crampe musculare, greţuri, piloerecţie (consecinţă a hipotermiei), anxietate, ostilitate, agresivitate, lipsă de control a mişcărilor, lipsă de coordonare motorie, lentoare psihointelectuală, alterări ale memoriei, atenţiei, reflexelor.

Responsabil de aceste manifestări nu este doar sistemul nervos simpatic, ci şi starea afectivă negativă, disforică, indusă de lipsa opiaceului. Unele dintre manifestările sindromului de abstinenţă la opiacee pot fi definite ca „îndreptate înspre a obţine drogul" (Koob F.G. şi Le Moal M., 2006), acestea fiind, în stadiile precoce ale abstinenţei, mai pregnante decât semnele vegetative, dar intensitatea lor scade în favoarea celor vegetative în timp. În decurs de câteva zile de la debutul sindromului de abstinenţă, somnolenţa poate ceda, persoana prezentând insomnie. O altă caracteristică a sindromului de abstinenţă la opiacee la oameni este hiperalgezia, mergând până la alodinie, şi hiperestezia.

Scanned with OKEN Scanner

Alte manifestări raportate includ: orgasm sau ejaculare spontană, dureri osoase şi musculare, bufeuri.

Parametrii de laborator pot releva, mai ales în cazrile grave: hemoconcentrare cu leucocitoză şi eozinopenie, hiperglicemie, hipercapnee. Hipertermia, midriaza, creşterea frecvenţei respiratorii şi a tensiunii arteriale pot persista şi câteva luni după debutul sindromului de abstinenţă.

Manifestările din cursul sindromului de abstinenţă reprezintă de fapt o imagine „în oglindă" a manifestărilor determinate de substanţa care a determinat dependenţa.

Probabilitatea de a dezvolta dependenţă la administrarea morfinei, precum şi severitatea acestei dependenţe, recunoaşte un important determinism genetic. Astfel, s-a demonstrat că polimorfismul unui singur nucleotid al genei receptorului μ este corelat cu creşterea probabilităţii de a dezvolta dependenţă la opiacee. Deşi rezultatele studiilor clinice realizate pe diferite rase nu au fost similare, la momentul actual se consideră faptul că polimorfismul *A118G* genei pentru receptorul μ constituie principalul factor de risc pentru dezvoltarea dependenţei la opioide. A fost identificată regiunea *ES-1* a cromosomului 8 care conţine gene responsabile pentru determinismul gradului de preferinţă determinat de morfină (Sia A.T. et al., 2008).

Nu face obiectul actualei lucrări prezentarea modului de acţiune a morfinei pe sistemul de recompensă, respectiv dezvoltarea *craving*-ului (termen preferat momentan drept înlocuitor pentru „dependenţa psihică)". Dezvoltarea *craving*-ului este legată de stimularea de către morfină a eliberării de dopamină în cadrul circuitelor mezocorticale, respectiv, creşterii ratei de descărcare a neuronilor dopaminergici din aria tegmentală ventrală către *nucleus accumbens*. Particularitatea agoniştii receptorilor μ faţă majoritatea celorlalte substanţe cu potenţial addictiv este maniera indirectă de stimulare a neuronilor dopaminergici din aria tegmentală ventrală: aceste substanţe produc diminuarea tonusului inhibitor al neuronilor GABA-ergici, care controlează rata de descărcare a neuronilor dopaminergici ai ariei tegmentale ventrale.

Pe de altă parte, considerăm importantă prezentarea unor date referitoare la evenimentele ce se petrec la nivel celular în cursul dependenţei de opiacee.

Astfel de evenimente apar însă în special în cursul utilizării opiaceelor în scopuri narcotice, *fiind însă mult mai atenuate dacă aceste substanţe sunt utilizate în scopul de control a durerii.*

Faptul explică incidenţa relativ redusă a dependenţei iatrogene de morfină, în condiţiile în care opiaceele reprezintă substanţe cu înalt potenţial addictiv.

Au fost semnalate cazuri de utilizare controlată (fără dezvoltarea dependenţei) a opiaceelor în mod curent timp de 15 – 20 de ani (Koob G.F. şi Le Moal M., 2006).

Scanned with OKEN Scanner

Un factor transcripțional al cărui rol a fost în mod clar evidențiat ca responsabil de platicitatea neuronală în cadrul ciclului de dezvoltare a proceselor addictive este CREB (AMPc – adenozin monofosfat ciclic – responsive element binding protein). Activarea factorului transcripțional CREB a fost evidențiată la nivelul *nucleus accumbens* ca o consecință a administrării cronice a opiaceelor şi cocainei (Widnell, 1996).

Activarea CREB apare ca urmare a creşterii AMPc intracelular în cursul administrării cronice a substanțelor addictive (opiaceelor), la rândul ei apărută ca mecanism compensator față de scăderea nivelului intracelular al AMPc consecutiv administrării acute a opiceelor. Creşterea nivelului CREB este considerată un element cheie în dependență şi toleranță, în scăderea sensibilității la efectele recompensante ale diverselor substanțe; contribuie şi la creşterea nivelului dinorfinei, substanță responsabilă de efecte de tip disforic.

- Expunerea acută la morfină determină (la interval de câteva ore postexpunere) activarea unor factori transcripționali ai familiei *Fos* (precum *c-Fos*,, Fos_B, Fra_1, Fra_2) în *nucleus accumbens*. Factorul ΔFos-B şi unele izoforme ale sale în schimb se acumulează pentru perioade mai lungi. Inducerea exprimării ΔFos-B creşte comportamentul de căutare a substanței. ΔFos-B este considerat răspunzător pentru inițierea şi menținerea addicției (Nestler, 2004).

În concluzie, morfina reprezintă o soluție deosebit de eficientă pentru tratamentul durerii, atât acute cât şi cronice. Efectele adverse sunt o problemă importantă în cazul acestei substanței, dar sunt în general controlabile. Riscul de dezvoltare a dependenței iatrogene este minim în condițiile unui tratament judicios, în ciuda înaltului potențial addictiv al opiaceelor.

Bibliografie selectivă

1. Boureau F, Luu M, Koskas-Sergent AS, Doubrere JF. Need of risk reevaluation in morphine dependence in pain patients. *Therapie*. 1992; 47:513-8.
2. Carvalho B, Roland LM, Chu LF, Campitelli VA 3rd, Riley ET. Single-dose, extended-release epidural morphine (DepoDur) compared to conventional epidural morphine for post-cesarean pain. *Anesth. Analg.* 2007; 105:176-83.
3. Glare P, Walsh D, Sheehan D. The adverse effects of morphine: a prospective survey of common symptoms during repeated dosing for chronic cancer pain. *Am. J. Hosp. Palliat. Care*. 2006;23:229-35
4. Hanks G, Cherny N, Calman K, *Oxford Textbook of Palliative Medicine*, Third Edition, 2005.

Scanned with OKEN Scanner

5. Hong D, Flood P, Diaz G.The side effects of morphine and hydromorphone patient-controlled analgesia. *Anesth. Analg.* 2008; 107:1384-9.
6. Hopkins D, Shipton EA, Potgieter D, Van derMerwe CA, Boon J, De Wet C, Murphy J. Comparison of tramadol and morphine via subcutaneous PCA following major orthopaedic surgery. *Can. J. Anaesth.* 1998;45 (5 Pt 1):435-42.
7. Hugues FC, Munera Y, Le Jeunne C. Drug induced orthostatic hypotension. *Rev. Med. Interne.* 1992;13:465-70.
8. Katzung B.G., *Basic & Clinical Pharmacology*, 10th Edition, Lange Medical Books; McGraw-Hill, Stamford, Connecticut, SUA, 2007.
9. Keïta H, Tubach F, Maalouli J, Desmonts JM, Mantz J. Age-adapted morphine titration produces equivalent analgesia and adverse effects in younger and older patients. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2008;25:352-6.
10. Koob GF, Le Moal M, *Neurobiology of Addiction*, Elsevier, 2006, p. 121-172.
11. Lupuşoru Cătălina-Elena. *Imunofarmacologie*, Editura Alfa, Iaşi, 2001, p. 3-205; 295-298.
12. Nestler EJ. Molecular mechanisms of drug addiction. *Neuropharmacology*. 2004; 47 Suppl 1:24-32.
13. Sia AT, Lim Y, Lim EC, Goh RW, Law HY, Landau R, Teo YY, Tan EC. A118G single nucleotide polymorphism of human mu-opioid receptor gene influences pain perception and patient-controlled intravenous morphine consumption after intrathecal morphine for postcesarean analgesia. *Anesthesiology*. 2008; 109:520-6.
14. Sotomayor RK, Arboleda B. Experience with hand assisted laparoscopic surgery of the colon. *Bol. Asoc. Med.* P R., 2008; 100:13-8.
15. Widnell KL, Self DW, Lane SB, Russell DS, Vaidya VA, Miserendino MJ, Rubin CS, Duman RS, Nestler EJ. Regulation of CREB expression: in vivo evidence for a functional role in morphine action in the nucleus accumbens. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1996; 276:306-15.
16. Yu SY, Qiu H, Ma ZS, Chen J, Zhang Y, Chen LZ, Wang DL, Ma ZY. Effects of sustained release morphine hydrochloride tablets in management of cancer pain: a survey of 567 patients. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2004; 84:450-5.

Scanned with OKEN Scanner

POSIBILE INTERACȚIUNI MEDICAMENTOASE ÎN FUNCȚIE DE CALEA DE ADMINISTRARE

Raluca Olaru, Prof. Dr. Cătălina Elena Lupuşoru
UMF Gr.T. Popa Iaşi
Disciplina de Farmacologie-Algeziologie

Abstract: Aim: Theoretical argumentation of the possibility of drugs interactions influenced by the route of administations. A substance must be transported from the site of entry to the part of the body where its action is desired to take place. The pharmacokinetic properties of a drug are critically influenced by the route of administration. Drugs may be taken orally, externally and parenterally. Each route has specific purposes, advantages, and disadvantages. Absorption affects bioavailability, how quickly and how much of a drug reaches its intended target (site) of action. Drug distribution refers to the movement of drug to and from the blood and various tissues of the body (for example, fat, muscle, and brain tissue) and the relative proportions of drug in the tissues. Drug metabolism is the chemical alteration of a drug by the body. The substances that result from metabolism (metabolites) may be inactive, or they may be similar to or different from the original drug in therapeutic activity or toxicity. The drugs may be eliminated after being chemically altered (metabolized), or they may be eliminated intact. Most drugs, particularly water-soluble drugs and their metabolites, are eliminated largely by the kidneys in urine. Some drugs are eliminated by excretion in the bile. Drug interactions are situations in which a substance affects the activity of a drug, i.e. the effects are increased or decreased, or they produce a new effect that neither produces on its own. Drug interactions may make a drug less effective, cause unexpected side effects, or increase the action of a particular drug. Drug-drug interactions occur when two or more substances react with each other and may be the result of various processes. These processes may include disturbances in the pharmacokinetics of the drug, such as alterations in the absorption, distribution, metabolism, and excretion of a drug. Alternatively, drug interactions may be the result of the pharmacodynamic properties of the substances, e.g. the co-administration of a receptor antagonist and an agonist for the same receptor. Drug-food/beverage interactions result from drugs reacting with foods or beverages. Drug-condition interactions may occur when an existing pathologic medical condition makes certain drugs potentially harmful. **Keywords**: drugs interactions, administration, pharmacokinetic.

Scanned with OKEN Scanner

Rezumat: Scop: Argumentarea teoretică a posibilității producerii unor interacțiuni medicamentose influențate de calea de administrare. O substanță este transportată de la locul de intrare în organism, într-o zonă a corpului unde trebuie să acționeze. Proprietățile farmacocinetice ale unui medicament sunt influențate semnificativ de calea de administrare. Medicamentele pot fi administrate oral, extern şi parenteral. Fiecare cale de administrare, prezintă anumite particularități, avantaje şi dezavantaje. Absorbția afectează biodisponibilitatea, cât de rapid şi în ce mod medicamentele ajung la locul de acțiune. Distribuția se referă la deplasarea medicamentului din şi prin sânge, spre diverse țesuturi din organism (de exemplu, țesutul gras, muşchi, creier), precum şi la proporția relativă a medicamentului la aceste niveluri. Metabolizarea medicamentului, reprezintă alterarea chimică a substanței în organism. Substanțele ce rezultă în urma metabolizării (metaboliți), pot fi inactive, pot avea acțiuni similare sau diferite față de medicamentul original în ceea ce priveşte activitatea sau toxicitatea. Medicamentele pot fi eliminate după alterarea lor chimică (metabolizare) sau în formă intactă. Multe medicamente, în particular cele hidrosolubile şi metaboliții lor, sunt eliminate în cea mai mare parte prin urină. O serie de medicamente pot fi excretate prin bilă. Interacțiunile medicamentoase reprezintă situații în care o substanță afectează activitatea unui medicament, în sensul că efectele sale sunt crescute ori diminuate, sau pot determina apariția unor efecte noi. Interacțiunile medicamentoase pot determina ca un medicament să fie mai puțin eficient, pot induce apariția unor efecte secundare neaşteptate sau pot intensifica acțiunea sa. Interacțiunile medicament-medicament se produc atunci când două sau mai multe substanțe interacționază între ele şi pot fi rezultatul unor variate procese. Aceste procese include perturbări în farmcocinetica medicamenteior, reprezentate de alterări ale absorbției, distribuției, metabolizării sau eliminării unui medicament. În plus interacțiunile medicamentoase pot fi rezultatul proprietăților farmacodinamice ale substanțelor, de exemplu, coadministrarea unui antagonist şi a unui agonist la nivelul aceluiaşi receptor. Interacțiunile între medicamente şi alimente/băuturi sunt reprezentate de modul în care se comportă un medicament în prezența alimentelor sau băuturilor în organism. De asemenea, interacțiuni ale medicamentelor pot să apară în condițiile existenței unor stări patologice, când unele medicamente administrate pot fi periculoase. **Cuvinte cheie**: interacțiuni medicamentoase, administrare, farmacocinetică.

1. Date generale

În farmacologie şi toxicologie, calea de administrare reprezintă modalitatea prin care un medicament este adus în contact cu organismul.

Substanța trebuie să fie transportată de la locul de intrare către locul asupra căruia trebuie să acționeze.

Scanned with OKEN Scanner

Proprietatile farmacocinetice ale substanțelor (preluare, distribuție şi eliminare) sunt intens influențate de calea de administrare.

Absorbția unui medicament începe în momentul în care acesta este administrat şi se termină atunci când ajunge în sânge sau la locul unde trebuie să acționeze, fără a trece prin circuația sanguină. Factorii care stimulează absorbția sunt: dimensiunile mici ale moleculelor, constanta de înalta disociere a unui medicament sau solubilitatea în apă şi indicele de solubilitate lipidică.

Există situatii în care absorbția nu este necesară, ca de exemplu pentru: anestezice locale (pentru situația în care anestezicele locale sunt asociate cu vasoconstrictoare locale), Dextran- substitut al moleculelor plasmatice, în cazul terapiei cu enzime digestive de substituție (amilaze, lipaze, tripsină), pentru aminoglicozide (Neomicină, Streptomicină), antiacide (oxid de magneziu, hidroxid de magneziu) şi substanțele administrate topic pentru efecte locale. (Hasegawa R., 2006) (Lipp E., 2008)

Calea de administrare a medicamentelor poate fi orală, care este una ieftină şi nu presupune implicarea unui personal specializat. Este cea mai uşoară şi preferată de către pacient, singurul dezavantaj fiind imposibilitatea urmăririi exacte a schemei terapeutice, de către personalul medical, precum şi faptul ca nu poate fi aplicată asupra pacienților comatoşi, cu deficiențe psihice, boli acute, cu ateroscleroză, asupra vârstnicilor sau copiilor. absorbția se realizează prin intermediul mucoaselor intestinale şi gastice pentru barbiturice, etanol sau salicilați. (Lipp E, 2008) (Malone DC et al., 2005) Calea sublinguală presupune realizarea unor efecte locale sau sistemice, primul pasaj fiind complet evitat. Factorii care influentează absorbția sunt diverşi. Efectele unor medicamente pot fi influențate când sunt administrate simultan cu alte substanțe. (DeVane CL., 2002)

2. Posibile interacțiuni în cursul administrării tetraciclinelor

Tetraciclinele pot fi inactivate în condițiile asocierii cu substanțe ce conțin fier (Fe^{2+}, Fe^{3+}), magneziu (Mg^{2+}), aluminiu (Al^{3+}), calciu (Ca^{2+}) sau lactate. În combinație cu aceşti ioni, tetraciclinele formează chelați neabsorbabili, care le scad eficacitatea. Absorbția tetraciclinelor este influențată de prezența ionilor în lumenul intestinal. Absorbția lor este scăzută în caz de hipoaciditate gastrică şi în prezenta alimentelor, mai ales a produselor lactate şi a substanțelor ce conțin cationi bivalenți şi trivalenți cu care formează chelați neabsorbabili. Administrarea concomitentă de tetracicline cu substanțe absorbante, răşini schimbătoare de ioni sau substanțe bogate în calciu, fier, bismut (carbonat bazic de bismut), aluminiu (hidroxid de aluminiu), inclusiv calciu din lapte duce la formarea unor complexe greu absorbabile. (Kaniwa N et al., 2004) (Young DS, 2000) (Quato WJ et al., 2008)

Scanned with OKEN Scanner

În schimb, administrarea de acid citric, metafosfat de sodiu, sorbitol, manitol, glucozamina, prin competiție cu tetraciclinele pentru ionii bivalenti, cresc procentul de tetracicline absorbite. (Beers MH, 1999)

Ajunse în sânge, tetraciclinele formează în procente variabile complexe cu proteinele plasmatice (40 - 80 %).

Este bine de ştiut că tetraciclinele produc iritație gastrică, iar laptele şi antiacidele combat această iritație, aşa că se pot consuma fără probleme, însă fără a fi administrate împreună. În plus, tetraciclinele produc dismicrobisme intestinale, prin distrugerea florei saprofite a intestinului. Aceste bacterii saprofite din intestin se găsesc în iaurt. De aceea, este chiar recomandabil să se consume iaurt în timpul unui tratament cu tetraciclină, însă nu în acelaşi timp cu antibioticul, ci defauat, la un interval de aproximativ două ore. (Inaba D., et al., 2007) (Walsky RL et al., 2004)

De asemenea trebuie de menționat faptul că interacțiunea dintre tetraciclină (antibiotic cu spectru larg, indicat în pneumoniile cu pneumococ, faringite, amigdalite, sinuzite, infecții urinare, abcese, plăgi traumatice sau postoperatorii inflamate) şi antiacide, determină diminuarea absorbției digestive a tetraciclinei, motiv pentru care antiacidele se vor administra la cel puțin 2 ore după administrarea antibioticului. (May FE et al., 2004)

Absorbția este de asemenea influentată de integritatea morfologică şi funcțională a sistemului digestiv, precum şi de gradul lui de umplere: înainte, în timpul şi după masă. Biodisponibilitatea după administrare orală este mare, în jur de 77%. Administrarea pe această cale a unei doze de 500mg realizează în 1-2 ore o concentrație plasmatică ce variază între 2,5 şi 3,5 mcg/ml. Aceste valori sunt superioare concentrației minime inhibitorii, pentru bacteriile sensibile. Alimentele, îndeosebi produsele lactate, ca şi preparatele conținând calciu, magneziu şi fier reduc considerabil absorbția multor medicamente. (Stockley IH, 1981) (Lipp E., 2008)

Timpul mediu de înjumătățire biologică este de 10,6 ore. Tetraciclina se fixează de proteinele plasmatice în proporție de 65%. Difuzează foarte bine în majoritatea țesuturilor şi lichidelor biologice. Concentrații foarte mari se ating în urină şi în bilă. Nu difuzează în lichidul cefalorahidian decât într-o proporție mică. Se acumulează în țesutul reticuloendotelial, oase, dentină şi smalțul dentar.

Eliminarea prin scaun reprezintă 20-50%, iar cea urinară 30-60% din doza administrată oral. Absorbția digestivă a tetraciclinelor este în general bună deşi incompletă. Totuşi, realizează concentrații sanguine eficiente. (Katzung BG, 2007) (Rondanelli R., 1988) Creşterea dozelor de tetracicline, nu este urmată de o creştere proporțională a absorbției în sânge, în schimb cresc concentrațiile intestinale.

Calea parenterală sau injectabilă presupune administrarea injectabil: intravenos (cazul mai multor medicamente, pentru realizarea nutriției totale), intramuscular (vaccinuri, antibiotice), subcutanat (insulina), intra-arterial, intraperitoneal, intrapericardic, intraarticular, implanturi subcutanate.

Scanned with OKEN Scanner

Prin administrarea parenterală, efectele medicamentelor sunt mai rapide decât în cazul administrării orale. (Hasegawa R., 2006) (Rang&Dale, 2007) În cazul injecțiilor intramusculare, rata de absorbție depinde de zona de administrare şi de o serie de factori fizici. Injecțiile intravenoase pot produce tromboze, necroze şi creşteri bruşte de tensiune arterială.

Terapia locală presupune administrare cutanată sau la nivelul mucoaselor.

3. Posibile interacțiuni în cursul administrării propranololului

Propranololul este un blocant beta-adrenergic, cu acțiune chinidinică slabă; nu are acțiune simpatomimetică intrinsecă, nu este cardioselectiv. Antiangios şi antiaritmic prin blocare beta-adrenergică; înlătură influențele cardiostimulatoare simpatice şi catecolaminice şi diminuează răspunsul inimii la efort, micşorează consumul de oxigen al miocardului, suprimă focarele de automatism ectopic şi procesul de reintrare, protejează față de aritmii, ischemia miocardică şi infarct; deprimă forța de contracție a inimii şi scade debitul cardiac, întârzie conducerea atrio-ventriculară (efectul deprimant miocardic are şi o componentă chinidinică). (May FE et al., 2004) (Walsky RL et al., 2004)

Manifestă acțiune antihipertensivă prin diminuarea debitului cardiac, inhibarea secreției de renină şi prin acțiune centrală. Biodisponibilitatea propranololului depinde de gradul de metabolizare hepatică. Administrat oral şi nu intravenos, este mai greu metabolizat. Administrat sublingual, s-a constatat că are o farmacocinetică mai bună decât administrat prin căile menționate anterior. (Hensen PD et al., 2001) (Malone DC et al., 2005)

Propranololul este înalt lipofil şi se absoarbe complet după administrarea orală. După ce traversează primul pasaj metabolic, în ficat, numai 25% ajunge în circulația sistemică. Concentrații plasmatice înalte se ating în aproximativ 1-4 ore de la adiministrarea orală. Administrarea de alimente bogate în proteine potențează biodisponibilitatea propranolonului în aproximativ 50% din cazuri, fără a schimba concentrația plasmatică, timpul de injumătățire, sau cantitatea de medicament nemetabolizat din urină. (Katzung BG, 2007) (Hamilton RA et al., 1998)

4. Posibile interacțiuni în cursul administrării colestiraminei

Colestiramina poate descreşte absorbția unor medicamente, precum digitalicele, diureticele tiazidice, anticoagulantele orale şi antidiabeticele orale. Colestiramină şi colestipol (răşină schimbătoare de ioni) determină scăderea absorbției intestinale a hidroclorotiazidei, în condițiile asocierii cu acestea. (Rodriguez AD, 2002) (Inaba D et al., 2007)

Scanned with OKEN Scanner

Colestiramina este utilizată secundar pentru a reduce nivelul ridicat de colesterol din ser în hipercolesterolemia primară la pacienţtii care nu răspund adecvat la dietă.

Asocierea cu diuretice tiazidice scade absorbţia, motiv pentru care se recomandă administrarea de diuretice tiazidice la cel puţin o oră după sau cinci, şase ore înainte să se fi administrat colestiramina. (Malone DC et al., 2005) (Rang&Dale, 2007) Colestiramina în interacţiune cu diuretice tiazidice scade efectul tiazidei, datorită scăderii absorbţiei gastrointestinale şi poate micşora absorbţia intestinală a unor medicamente precum: digitalice, diuretice tiazidice, tolbutamidă, anticoagulante cumarinice, tiroxina, penicilină, tetracicline - acestea trebuind administrate cu cel puţin o oră înainte sau 4 ore după administrarea răşinii schimbătoare de ioni. (Berk V et al., 2004) (Kohler GL et al., 2000)

5. Posibile interacţiuni în cursul administrării digoxinului şi ale catoprilului

Digoxinul este indicat în tratamentul insuficienţei cardiace cronice. În timpul tratamentului cu digoxin, eritromicina poate determina mărirea concentraţiei glicozidului, la un procent mic dintre pacienţii digitalizaţi. Nivelul seric de Digoxin poate fi crescut prin administrarea concomitentă a următoarelor medicamente: amiodaronă, captopril, flecainidă, prazosin, propafenonă, chinidină, spironolactonă, tetraciclină, eritromicină (posibil şi alte antibiotice) (Rang&Dale, 2007) (Beers MH, 1999)

De asemenea captopril (inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei), trebuie administrat cu cel puţin oră înainte de mese, având o biodisponibilitate de 70% dacă stomacul este gol şi de 35% după un prânz. (Katzung BG, 2007) (Inaba D et al., 2007) (Quato WJ et al., 2008)

Concluzionând, absorbţia unei substanţe, depinde de calea de administrare utilizată, incluzând posibilitatea unor diverse interacţiuni medicamentoase sau între medicamente şi alimente.

Bibliografie selectivă

1. Beers MH, Berkow R., *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy*, Merck, Research Laboratoires, 1999, 134 -138.
2. Bergk V. et al., Drug Interactions in primary care: Impact of a new algorithm on risk determination. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2004; 76 (1): 85-96.
3. DeVane CL, Clinical significance of drug binding, protein binding, and binding displacement drug interactions, *Psychopharmacology bulletin*, 2002, 36 (3): 5–21.

Scanned with OKEN Scanner

4.Hamilton RA, Briceland LL, Andritz MH, Frequency of Hospitalization after Exposure to Known Drug-Drug Interactions in a Medicaid Population. *Pharmacotherapy*, 1998; 18 (5): 1112-1120.
5.Hasegawa R., Pharmacokinetic interaction involved in drug adverse events. *PharmStage*, 2006, 6(6), 43-48.
6.Hensten PD, Horn JR, Hazlet TK, ORCA: Operational Classification of Drug Interactions. *Journal of the American Pharmaceutical Association, 2001*, Vol 41, No.2, pp. 666-671
7.Inaba D. and Cohen W., *Uppers, Downers, All Arounders*. 2007, Medford, Oregon: CNS Productions, Inc.
8.Kaniwa N, Aoyagi N., Bioequivalence testing guideline for genetic drugs of topical application products. *Iyakuhin Kenkyu*, 2004, 35, 212-222.
9.Katzung B.G., *Basic & Clinical Pharmacology*, 10th Edition, Lange Medical Books; McGraw-Hill, Stamford, Connecticut, SUA, 2007.
10.Kohler G.L., Boger-Bode SM, Busse R., Hoopmann M., Welte T., Boger RH, Drug-drug interactions in medical patients: effects of inhospital treatment amd relation to multiple drug use. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, 2000 Nov; 38(11): 504-13.
11.Lipp E., Researchers explore a number of strategies to better predict drug responses in the clinic, Tackling Drug-Interaction Issues Early On, *Genetic Engineering & Biotechnology News*, 2008, Mary Ann Liebert, Inc., pp. 14, 16, 18, 20.
12.Malone DC et al., Assessment of potential drug-drug interactions with a prescription claims database. *Am. J. Health-Syst. Pharm.*, 2005, Vol 62, Oct 1, 1983-1991.
13.May FE, Stewart RB, Cluff LE, Drug interactions and multiple drug administration, *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2004: 6 322-328.
14.Qato WJ et al. Use of Prescription and Over-the-counter Medications and Dietary Supplements Among Older Adults in the United States, *JAMA*, 2008, 300 (24): 2867.
15.Rang H.P., Dale M.M., Ritter J.M., *Pharmacology*, 6th Edition, Williams&Wilkins, Baltimore, Maryland, 2007.
16.Rodrigues AD., Drug-drug interactions, 2002, Second Edition (Drugs and the Pharmaceutical Sciences), Marcel Dekker, New York.
17.Rondanelli R., Drug interactions – General considerations, *Clinical Pharmacology of Drug Interactions*, Harcover, 1988, Page No.11-34.
18.Stockley IH, General Considerations and an outline survey of some basic interaction mechanism, In: Ivan H Stockley(ed) *Drug interactions and their mechanisms*, 6th Ed. London, Pharmaceutical Press; 1981 PP 1-15.
19.Walsky R.L., Obach RS, *The American Journal of Medicine*, 2004, Volume 116, Issue 5, Pages 357-358.
20.Young DS, *Effects of Drugs on Clinical, Laboratory Tests*, AACC Press, Washington, 2000, 3-664, 3-656.

Scanned with OKEN Scanner

FARMACOTERAPIA GREȚURILOR ȘI VĂRSĂTURILOR PRODUSE DE CHIMIOTERAPIA ANTINEOPLAZICĂ – O METAANALIZĂ

Oana Teslariu[1], Elena Teslariu[2], Dr. Liliana Tarțău[1]
UMF Gr.T. Popa Iași
[1]Disciplina de Farmacologie-Algeziologie
[2]Disciplina de Medicină Ocupațională

Abstract: Aim: Theoretical presentation of classic and modern pharmacotherapeutic possibilities, in the treatment of nausea and vomiting due to antineoplastic medication. Chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) remains an important common toxicity of cancer treatment. The supportive care of patients receiving antineoplastic treatment has dramatically improved over the past two decades. New insights into the pathophysiology of CINV, a better understanding of the risk factors for these effects, and the availability of new antiemetic agents have all contributed to substantial improvements in emetic control. For classes of neurotransmitters appear to be relevant to CINV: dopamine, 5-HT3, NK1 and endocanabinoids. The introduction of selective 5-HT3 receptor antagonists in the early 1990s revolutionized the management of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Currently, five 5-HT3 antagonists are widely available: ondansetron, granisetron, dolasetron, tropisetron and palonosetron, used for prophylactic therapy for chemotherapy with moderate to high emetic potential. Palonosetron, a novel 5-HT3 receptor antagonist, approved by FDA in 2003, represent the first new drug for CINV. The neurokinin-1-receptor antagonists (NK1) represent the newest class of antiemetic agents that are effective for the prevention of CINV. Aprepitant, the first available agent in this class, added to ondansetron and dexametasone provided a greater degree of protection against acute and delayed CINV after high emetogenic chemotherapy. **Conclusions:** The introduction of 5-HT3 antagonists was an important stimulus of the efforts to standardize the methods for evaluating new approaches to treating CINV. Although significant progress has been made, CINV remains an important adverse effect of cancer treatment. **Keywords:** nausea, vomiting, antineoplastic agents, adverse effects.

Rezumat: Scop: Prezentarea teoretică a posibilităților clasice și modern de farmacoterapie a greșurilor și vărsăturilor induse de medicația antineoplazică. Greața și vărsăturile induse de chimioterapice (GVIC) reprezintă un important efect advers în tratamentul cancerului. Îngrijirea pacienților care primesc tratament antineoplazic a crescut foarte mult în ultimile două decenii. Noile descoperiri referitoare la patofiziologia GVIC,

Scanned with OKEN Scanner

înțelegerea mai bună a factorilor de risc al acestor efecte, ca și disponibilitatea unor noi agenți antiemetici a contribuit substanțial la controlul actului emetic. Patru clase de neurotransmițători sunt relevanți în GVIC: domamina, 5-HT3, NK1 și endocanabinoidele. Introducerea în 1990, a unor antagoniști selectivi ai receptorilor 5-HT3 a revoluționat managementul GVIC. Se cunosc 5 antagoniști 5-HT3: ondansetron, granisetron, dolasetron, tropisetron și palonosetron, utilizați în terapia profilactică a chimioterapiei cu potențial emetic moderat până la ridicat. Palonosetronul, cel mai nou antagonist al receptorilor 5-HT3, aprobat de FDA în 2003, reprezintă medicația de primă clasă pentru GVIC. Antagoniștii receptorilor NK1 reprezintă cea mai nouă clasă de antiemetice eficientă în tratarea GVIC. Aprepitantul, primul agent din această clasă, combinat cu ondansetronul și dexametazona a prezentat cel mai mare grad de protecție împotriva GVIC în fază acută și întârziată, după chimioterapie puternic emetogenă. **Concluzii:** Introducerea antagoniștilor 5-HT3 a stimulat eforturile de a standardiza metodele de evaluare a unor noi strategii de tratament. Deși s-au făcut progrese semnificative, GVIC ramân un efect advers important în tratamentul cancerului. **Cuvinte cheie:** grețuri, vărsături, agenți antineoplazici, efecte adverse.

1. Considerații generale

Terapia cu chimioterapice antineoplazice, prezintă multe efecte adverse. Dintre acestea, greața și vărsăturile (GV) reprezintă unul din cele mai comune și mai severe efecte adverse ale terapiei cancerului. Controlul simptomelor de greață și vărsaturi are un impact deosebit de important asupra calității vieții în timpul tratamentului cu chimioterapice.

Un număr mare de specialiști în oncologie au analizat rezultatele obținute în diverse studii și au dezvoltat strategii de prevenire și tratament pe baza datelor obținute (Cohen, 2007).

La nivel mondial există 4 grupuri (Multinational Association of Supportive Care in Cancer –MASSC, American Society of Clinical Oncology - ASCO, National Comprehensive Cancer Network - NCCN și European Society for Medical Oncology – ESMO), care se ocupă de pacienții bolnavi de cancer pentru elaborarea unor strategii de tratament cât mai eficiente, în vederea scăderii morbidității (Hesketh, 2008).

Noile descoperiri privind patofiziologia simptomelor de greață si vărsături induse de chimioterapice (GVIC), înțelegerea mai bună a factorilor de risc pentru aceste efecte și disponibilitatea unor noi agenți antiemetici au adus contribuții substanțiale la îmbunătățirea controlului actului emetic.

Prin utilizarea corectă a unei medicații antiemetice , GVIC ar putea fi prevenite cu un procent de 70% până la 80% la pacienții bolnavi de cancer (Herrstedt, 2007).

Scanned with OKEN Scanner

GVIC depind de mai mulţi factori: sexul şi vârsta pacientului, consumul de alcool de către aceştia, sensibilitatea mai mare a unor pacienţi de a dezvolta acest simptom, doza şi emetogenitatea agentului chimioterapic utilizat, potenţialul agentului chimioterapic de a induce simptom acut sau intârziat.

Emetogenitatea agentului chimoiterapic este factorul predominant care trebuie luat în consideraţie la constituirea unui tratament antiemetic.

În 1997 Hesketh şi colab. a clasificat agenţii chimioterapici în 5 nivele, în funcţie de procentul pacienţilor ce au prezentat simptom acut de GV în absenţa unei terapii antiemetice profilactice (Hesketh,1999).

În 2006 Societatea Americană de Oncologie Clinică (ASCO) a revizuit riscurile emetogene ale agenţilor antineoplazici, împărtindu-i în 4 clase (table nr. 1).

Tabel 1. Riscul emetogen asociat cu administrarea iv a unor agenţi antineoplazici (în absenţa unei profilaxii antiemetice) (după Kris şi colab. 2006).

Nivel 1 (risc minim, <10%)	**Nivel 2 (risc scăzut, 10-30%)**	**Nivel 3 (risc moderat, 30-90%)**	**Nivel 4 (risc crescut, >90%)**
Bevacizumab Bleomicin Busulfan 2-Clorodeoxy-adenozina Fludarabine Rituximab Vinblastine Vincristine Vinorelbine	Paclitaxel Docetaxel Mitoxantrone Topotecan Etoposide Pemetrexed Methotrexat Mitomycin Gemcitabine Cytarabine (<100mg/m^2 de suprafata corporala) Fluorouracil Bortezomib Cetuximab Trastuzumab	Oxaliplatin Cytarabine (>1g/m^2) Carboplatin Ifosfamid Cyclofosfamida (<1,5g/m^2) Doxorubicina Daunorubicina Epirubicina Idarubicin Irinotecan	Cispaltin Mechlorethamin Streptozotocin Cyclofosfamida (>1,5g/m^2) Carmustina Dacarbazina Dactinomycin

Grupa cu riscul cel mai mare include medicamente care sunt mai puţin folosite curent în chimioterapie, dar conţine cisplatin şi dacarbazină.

Scanned with OKEN Scanner

Grupa cu risc moderat conține cele mai multe medicamente utilizate curent în tratamentul cancerului incluzând carboplatin, oxaliplatin, ciclofosfamida, doxorubicina, epirubicina, irinotecan. Medicamentele considerate cu risc emetogen scăzut includ etoposid, trastuzumab şi cetuximab. Unii agenți antineoplazici cum sunt alcaloizii de vinca sau bavacizumab (Avastin) sunt asociate cu risc minim de vărsături şi nu necesită profilaxie (Kris, 2006) (Hesketh, 1998). Recunoaşterea simptomelor clinice emetice reprezintă un alt factor important în prevenirea şi tratametul GVIC.

Au fost definite 3 tipuri de simptome GV induse de chimioterapice, cu implicații importante, atât pentru prevenirea cât şi pentru managementul acestora: acut, întârziat şi anticipative (Hesketh,1998).

- *simptomul acut* – apare în primele 24 h după chimioterapie; în absența unei profilaxii începe în primele 2 h şi se manifestă la intensitate maximă în primele 4-6 h. A fost evidențiat pentru prima dată după administrare de cisplatin. Este cel mai mult studiat dintre manifestările de GV induse de chimioterapice.
- *simptomul intârziat* – apare după 24 h de la chimioterapie. Este caracterizat cel mai bine după tratamentul cu doze mari de cisplatin; în absența profilaxiei cu antiemetice intensitatea maximă se atinge în 48-72 h după terapie şi scade treptat în următoarele 3-4 zile; cel mai frecvent apare după cisplatin, dar poate apărea şi după alți agenți precum carboplatin, ciclofosfamidă, antracicline si oxaliplatin; este mai puțin controlată cu medicație antiemetică curentă.
- *simptomul anticipativ* – apare inaintea tratamentului, este un răspuns învățat sau condiționat care apare la pacienții care nu au putut controla senzația de GV în timpul tratamentelor anterioare cu chimioterapice. (Kris, 2006)

2. Patofiziologia greților şi vărsăturilor induse de chimioterapicele antineoplazice.

Datele recente susțin că mecanismul principal prin care agenții antineoplazici pot cauza GV implică acțiunea la nivelul intestinului subțire superior. Administrarea de chimioterapice, generează radicali liberi care conduc la eliberarea de 5-hydroxytriptamina (5-HT) din celulele enterocromafine; 5-HT interacționează apoi cu receptorii 5-HT3 din terminațiile aferente vagale de la nivelul peretelui intestinal. Fibrele aferente vagale se proiectează în "dorsal brain stem", în principal în nucleul tractului solitar şi mai puțin în area postrema, cele 2 părți ale creierului care constituie complexul vago-dorsal. (Hesketh, 2008)

Scanned with OKEN Scanner

Receptorii neurotransmiţătorilor implicaţi în răspunsul emetic sunt prezenţi în complexul vago-dorsal. Aceştia includ receptorii pentru neurokinină-1, 5-HT3, dopamină-2, care se leagă de substanţa P, 5-HT, respectiv dopamină.

Proiecţiile fibrelor eferente din complexul vago-dorsal sunt trimise spre efectorul final al reflexului emetic, generatorul central, localizat mai mult in partea ventrală din "brain stem". În terminaţiile vagale aferente se găsesc şi alţi mediatori, de exemplu substanţa P, colecistokinina şi prostaglandine (Hesketh, 2008) (Endo, 2000).

Agenţii antineoplazici pot induce GV prin interacţiune cu area postrema din complexul vago-dorsal. Aceasta este localizată la capătul caudal al ventricolului IV.

Deoarece bariera hemato-encefalică este relativ permeabilă în această zonă a creierului, area postrema poate fi acesibilă stimulilor humorali din sânge sau lichidul cerebrospinal, fiind denumită "zona chemoreceptor". Area postrema este importantă pentru receptorii M1, D2, 5-HT3 şi NK1 (Shwartzberg, 2007).

Altă sursă a impulsurilor eferente care cauzează GV după chimioterapie este considerată şi amigdala (Hesketh, 2008).

Neurotransmiţători implicaţi în GVIC

Cercetările din ultimile 3 decenii au elucidat rolul unor neurotransmiţători în procesul emetic:

- Dopamina - Primele cercetări au fost focalizate pe receptorii dopaminergici D2. Antagoniştii dopaminergici precum fenotiazinele şi butirofenonele au fost primii agenţi antiemetici demonstraţi.
- 5-HT - Antagoniştii selectivi ai receptorilor 5-HT3 sunt în prezent antiemeticele cele mai eficiente pentru prevenirea GVIC acute; receptorii 5-HT3 sunt localizaţi atât central (în area postrema şi nucleul tractului solitar) cât şi periferic (în fibrele aferente vagale).
- Substanţa P (NK1) – aparţine unui grup de peptide, numite tahikinine; receptorii NK1 se găsesc atât la nivel central (în area postrema şi nucleul tractului solitar) cât şi periferic (tractul gastrointestinal). (Kris, 2006)
- Endocanabinoidele – au un efect antiemetic agonistic.

3. Antiemeticele - Tratamentul farmacologic al GVIC

Obiectivul terapiei cu antiemetice este prevenirea completă a greţurilor şi vărsăturilor induse de chimioterapie şi se urmăreşte a fi obţinut la majoritatea pacienţilor care primesc chimioterapie, chiar cu agenţi puternic emetogeni.

Scanned with OKEN Scanner

Curent 5 clase de agenți farmacologici sunt utilizați pentru prevenirea şi tratamentul GVIC: antagonişti dopaminergici, antagonişti serotoninergici, antagonişti ai neurokininei, corticosteroizi şi canabinoide (Shwartzberg, 2007).

În prezent sunt recomandate terapii antiemetice care să ofere cel mai mare indice terapeutic. Practic aceasta înseamnă o combinație de antagonişti ai receptorilor 5-HT3, corticosteroizi şi antagonişti ai receptorilor NK-1 (Hesketh,2008) (Herrsted, 2007).

Astfel agenții antiemetici pot fi clasificați în funcție de indicele terapeutic în 2 clase:

- Agenți antiemetici cu indice terapeutic mare
- Agenți antiemetici cu indice terapeutic scăzut.

4. Agenti antiemetici cu indice terapeutic mare

4.1. Antagonişti ai receptorilor serotoninergici 5-HT3

Introducerea antagoniştilor selectivi ai receptorilor 5-HT3 la începutul anilor 1990 a revoluționat managementul GVIC. Curent 5 antagonişti ai 5-HT3 sunt utilizați:

-Dolasetron (Anzemet)
-Granisetron (Kytril, Sancuso)
-Ondansetron (Zofran)
-Tropisetron (Navoban)
-Palonosetron (Aloxi)

Prima generație de antagonişti ai receptorilor 5-HT3 include: ondansetronul, dolasetronul, granisetronul si tropisetronul.

Inhibitorii 5-HT3 sunt cele mai eficiente antiemetice şi reprezintă cel mai mare câştig în managementul simptomelor GV la pacienții cu cancer. Aceste medicamente blochează serotonina eliberată în primele 24 h după chimioterapie, prevenind astfel vărsăturile acute, sau vărsăturile severe, dar de durată scurtă (Jordan, 2007).

Toxicitatea acestor inhibitori ai 5-HT3 este moderată, incluzând de obicei dureri de cap (10-20%) şi constipație (10-15%) (NCCN, 2007).

Recent, au fost evidențiate diferențe în metabolismul acestor agenți, bazate pe variațiile farmacogenetice ale sistemului citocrom P450. Astfel CYP2D6 este implicat in metabolismul tuturor acestor antagonişti ai receptorilor serotoninergici, cu excepția granisetronului, care este metabolizat de CYP3A şi CYP1A1 (Hesketh, 2008).

Aceste medicamente se utilizează pentru tratamentul GV induse de chimioterapice cu potențial emetic moderat până la ridicat.

Scanned with OKEN Scanner

Aceşti agenţi par să aibă o activitate scăzută când sunt folosite pentru a preveni GV în fază întârziată, indusă de cisplatin şi numai o activitate modestă când au fost folosite pentru prevenirea vărsăturilor induse de chimioterapice moderat emetogene (Cancer Care Ontario, 2003).

A doua generatie de antagonişti ai receptorilor 5-HT3 este reprezentată de palonosetron, având proprietăţi farmacocinetice diferite de ceilalţi agenţi incluşi în această clasă. A fost aprobat de FDA în 2003 şi reprezintă terapia de primă clasă pentru GVIC.

Palonosetronul a demonstrat o acţiune prelungită unică în prevenirea GVIC la pacienţii cu cancer, timpul de viaţa medie fiind de 40h. Palonosetronul are o structură chimică unică evidenţiind o afinitate mult mai mare pentru receptorii serotoninergici (cel puţin de 30 de ori mai mare comparativ cu ceilalţi agenţi din această clasă) (Hesketh, 2008).

Palonosetronul arată o legare allosterică şi cooperativitate pozitivă spre deosebire de granisetron şi ondansetron care arată o legare bimoleculară simplă şi fără cooperativitate. Aceasta sugerează că palonosetronul interacţionează cu receptorii 5-HT3 în locuri diferite comparativ cu granisetronul şi ondansetronul şi induce o modificare conformaţională a receptorului (Aapro, 2006).

Dr. Aapro, la Congresul ESMO (European Society of Medical Oncology), Stockholm 2008, a prezentat că legarea palonosetronului este asociată deasemenea cu o altă modificare conformaţională a receptorului, care este internalizat în celulă şi astfel "ascuns" serotoninei (Aapro, 2006).

Internalizarea receptorului este o caracteristică farmacologică deosebită care poate justifica efectul palonosetronului, persistând dincolo de legarea sa de receptorii 5-HT3.

Studiile au arătat că o singură doză de palonosetron (0,25 mg i.v.) a produs o protecţie mai bună a GVIC, pe durata a 5 zile după chimioterapie, comparativ cu antagoniştii receptorilor 5-HT3 din prima generaţie, ondansetron/dolansetron (57,7% faţă de 42%) (Grunberg, 2004).

Studii, în faza a 3-a, au comparat palonosetronul + dexametazonă cu ondansetronul+dexametazonă. Palonosetronul+dexametazonă a produs un răspuns complet în 40,7% faţă de 25,2% pentru ondansetron+dexametazonă, pe o perioadă de 5 zile post-chimioterapie (Shwartzberg, 2007).

Palonosetronul este aprobat pentru prevenirea GVIC acute şi întârziate, cauzate de chimioterapicele moderat şi puternic emetogene (Gralla, 2003). Deoarece are un timp de viaţă medie lung, palonosetronul nu este indicat pentru administrarea în doze multiple (Hesketh, 2008).

În septembrie 2008, FDA a aprobat *patch-ul transdermic de granisetron,* care se aplică înainte de chimioterapie şi poate fi păstrat până la 5 zile (Hesketh, 2008).

Scanned with OKEN Scanner

4.2. Antagonişti ai receptorilor neurokinin 1 (NK1)

Inhibitorii NK1 reprezintă o nouă clasă de agenți care să controleze GV induse de chimioterapice.

Aprepitantul (*Emend*), aprobat de FDA în 2005, pentru administrare orală, este primul agent din această clasă. Acesta blochează receptorii neurokininei-1 şi astfel creşte activitatea antagoniştilor receptorilor serotoninergici printr-un mecanism de acțiune complementar (Navari, 2004).

Aprepitantul adăugat la ondansetron şi dexametazonă a produs o protecție mai mare a simptomelor de GV acute şi întârziate, comparativ cu ondansetronul+dexametazonă, după administrarea de cisplatin în doză mare, evidențiind un răspuns complet în 72,7% cazuri față de 52,3%, în primele 5 zile (Hesketh, 2003).

Admistrarea aprepitantului singur sau în combinație cu dexametazona nu controlează vărsăturile acute, comparativ cu antagoniştii receptorilor 5-HT3 şi dexametazonă. Aprepitantul pare să evidențieze beneficiu când a fost utilizat în cicluri multiple de cisplatin (Jordan, 2007).

Aprepitantul este metabolizat în principal de citocromul P-450 CYP3A4 şi adăugarea de alte medicamente, care utilizează aceeaşi cale de metabolizare, în special dexametazona şi warfarina, trebuie să fie luată în considerație (Massaro, 2005).

În 2008 a fost aprobat de către UE şi SUA medicamentul Fosaprepitant pentru administrare i.v. Este un prodrug, fosforil aprepitant, solubil în apă, care este transformat în aprepitant în 30 minute după administrarea iv.

Investigarea combinației palonosetron, dexametazonă şi aprepitant, la pacienții cu chimioterapice cu efect emetogen ridicat (Shwartzberg, 2007).

aprepitant (125mg po) – 1h înaintea chimioterapiei, în ziua 1
palonosetron (0,25mg i.v.) + dexametazonă (12mg p.o.) – ½ h înainte de chimioterapie
aprepitant (80mg po) + dexametazonă (8mg p.o.) – ziua 2 şi 3

Rezultatele au arătat un răspuns complet în 80% din cazuri în primele 24 h şi de 78% pentru primele 5 zile.

4.3. Corticosteroizii

Corticosteroizii au fost primii agenți antiemetici până acum 25 de ani. Aceştia sunt eficienți când sunt administrați în doză unică la pacienți cu

Scanned with OKEN Scanner

chimioterapie cu potențial emetic scăzut. Ei sunt mult mai eficienți când sunt administrați în combinație cu alți agenți antiemetici, de exemplu cu antagoniști ai receptorilor 5-HT3. Sunt eficienți atât pentru GV în fază acută cât și întârziată.

Mecanismul de acțiune este mai puțin cunoscut comparativ cu antagoniștii 5-HT3 și NK1.

Corticosteroizii cei mai utilizați sunt:

- Dexametazona
- Metilprednisolon

Când sunt administrați cu aprepitant, doza trebuie redusă la jumătate (Hesketh, 2008).

5. Agenți antiemetici cu indice terapeutic scăzut.

5.1. Antagoniști ai receptorilor dopaminergici:

- Domperidon
- Droperidol, haloperidol, clorpromazina, prometazina, proclorperazina; unele dintre acestea au utilizare limitata datorita efectelor secundare, extrapiramidale și sedative
- Metoclopramid (Reglan)
- Alizapride

Agenții dopaminergici au fost primii investigați și utilizați ca entiemetice. Acești agenți au în general o eficiență scăzută și un potențial mai mare pentru efecte adverse.

Fenotiazinele sunt cele mai vechi și mai utilizate antiemetice din această clasă. Se folosesc în profilaxia primară la pacienții cu chiomioterapie cu potențial emetogenic scăzut.

Metoclopramidul utilizat în doze mari și în combinație cu steroizii a jucat un rol important în managementul simptomelor de GV.

Deși s-a dovedit a fi la fel de eficient cu antagoniștii receptorilor 5-HT3, când a fost combinat cu steroizii în prevenirea simptomelor întârziate de vomă, în prezent el nu este inclus în noul ghid (ASCO, 2006) recomandat pentru prevenirea și tratamentul vărsăturilor, fiind recomandat ca medicație de rezervă în anumite circumstanțe. Aceasta s-ar putea datora efectelor toxice ale metoclopramidului. Totuși, în practica zilnică, metoclopramidul este încă larg utilizat pentru prevenirea simptomelor întârziate de GV, probabil datorită costului scăzut și a experienței bogate (Shwartzberg, 2007).

5.2. Canabinoidele

Utilizarea canabinoidelor în GVIC prezintă interes crescut, aceasta datorându-se informațiilor recente despre canabinoidele endogene și receptorii lor.

Scanned with OKEN Scanner

Există 2 tipuri de receptori:

•Receptorul CB1 – face parte din receptorii cuplați cu protein G, se găsește în cantități mari în ganglionii bazali, cerebel, "brainstem" și hipotalamus.

•Receptorul CB2 – identificat predominant în celulele sistemului imun.

Atât CB1 cât și CB2 sunt activați de tetrahidrocanabinol (THC), constituentul cel mai responsabil pentru acțiunea farmacologică a marijuanei (Tramer, 2001). În SUA au fost aprobate 2 canabinoide pentru prevenirea și tratamentul GVIC: Dronabinol (Marinol) și Nabilone (Cesamet)

Farmacocinetica acestor 2 medicamente este similară, deși nabilone are mai puțini metaboliți și o durată de acțiune mai lungă, adminstrarea a 2 doze zilnice fiind mai puțin indicată. Au fost făcute studii care au comparat dronabinolul și nabilonul cu proclorperazina, metoclopramidul și dromperidone, administrate în chimioterapia cu risc emetogen scăzut până la moderat, în perioada de 24 h după chimioterapie. Canabinoidele au fost mult mai eficiente comparativ cu ceilalți agenți. Totuși au fost identificate efecte adverse psihotrope semnificative. De notat că în aceste studii s-au folosit doze mari de dronabinol (Hesketh, 2008).

5.3. Olanzapina

Un alt agent activ în prevenirea GVIC este Olanzapina (Zyprexa), un antipsihotic thienobenzodiazepinic, care antagonizează unii dintre receptorii neurotransmițători, incluzând receptorii 5-HT. A fost evaluată următoarea schemă de tratament la 30 de pacienți care au primit chimioterapice moderat și puternic emetogene:

Olanzapină 5mg, p.o. – ziua 1 și 2
Olanzapină 10mg, p.o. + granisetron + dexametazonă
Dexametazonă + olanzapină 10mg p.o. – ziua 2-4

S-a obținut un răspuns complet la 100% din cazuri în perioada acută și 80% în perioada întârziată.

Nu au fost observate efecte toxice severe, combinația fiind eficientă pentru administrarea în cicluri multiple (Gralla, 2003) (Navari, 2005).

5.4 Benzodiazepinele

Benzodiazepinele sunt o altă clasă de agenți antiemetici.

Scanned with OKEN Scanner

Deşi au eficienţă scăzută, proprietăţile lor antianxietate le pot recomanda pentru a fi folosite în anumite situaţii.

Cel mai comun agent din această clasă este *lorazepamul*, utilizat în prevenirea şi tratamentul GV în fază anticipatorie (Shwartzberg, 2007).

6. Strategii de tratament aprobate de ASCO, NCCN si ESMO

Tratamentul antiemetic profilactic a fost elaborat pentru chimioterapice cu potenţial emetogen maxim. Strategia preventivă a fost recent revizuită, combinaţia antraciclină şi ciclofosfamidă fiind clasificată în categoria cu risc emetogen ridicat.

Chimioterapia puternic emetogenă ar trebui să fie însoţită de o combinaţie de 3 agenţi, un antagonist al receptorilor 5-HT3, dexametazonă şi aprepitant în ziua 1, urmat de dexametazonă şi aprepitant în zilele 2-3 după chimioterapie.

Pentru chimioterapia moderat emetogenă, pacienţii ar trebui să primească o terapie formată din 2 agenţi, un antagonist al receptorilor 5-HT3 plus dexametazonă în ziua 1, urmată de dexametazonă singură sau asociată cu aprepitant (opţional) pentru GVIC întârziată. Pentru chimioterapia cu potenţial emetogen scăzut este recomandată dexametazona singură (Tabel 2).

Tabel 2. Strategia de tratament pentru prevenirea simptomelor de GV induse de chimioterapice cu diferite grade de risc emetogen. (Kris si colb. şi National Comprehensive Cancer Network) (Kris, 2006) (NCCN, 2007).

Risc crescut (> 90%) sau Antraciclină/Ciclofosfamidă	Antagonişti ai receptorilor 5-HT3[a] – ziua 1 Dexametazonă 12 mg – ziua 1 8 mg ziua 2-4 Aprepitant 125 mg po – ziua 1 80 mg – ziua 2-3
Risc moderat (30-90%)	Antagonişti ai receptorilor 5-HT3 – ziua 1 Dexametazona - ziua 1 (ziua 2-4)[b] Aprepitant – ziua 1, 2 si 3[b]
Risc scăzut (10-30%)	Dexametazonă - ziua 1
Risc minim (<10%)	Medicaţie la nevoie

[a]Palonosetron, 0,25 mg iv; sau ondansetron 8-32 mg iv sau 16-24 mg po; sau granisetron 1 mg iv sau 1-2 mg po; sau dolansetron 100 mg iv sau 100 mg po; [b]Optional

Scanned with OKEN Scanner

7. Concluzii

Dezvoltarea unor scheme de chimioterapie combinată eficientă, care să conducă la prelungirea vieții pacienților bolnavi de cancer nu poate să se realizeze fără dezvoltarea în paralel a unor strategii de tratament şi prevenire eficientă a GVIC.

În ultimile două decenii s-au înregistrat progrese mari în prevenirea acestor efecte adverse, dar sunt necesare în continuare studii clinice care să elaboreze strategii eficiente pentru a reduce morbiditatea asociată cu GVIC.

Introducerea antagoniştilor 5-HT3 a condus la progrese mari în evaluarea GVIC, constituind un stimul important pentru efortul de a standardiza metodele pentru evaluarea de noi căi pentru a trata aceste efecte adverse ale chinioterapiei.

Bibliografie selectivă

1.***National Comprehensive Cancer Network: Antiemesis. *NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology*, 2007.

2.***Use of 5-HT3 receptor antagonists in patients receiving moderately or highly emetogenic chemotherapy. Practice guideline report, no 12-3. Toronto: *Cancer Care Ontario*, 2003.

3.Aapro M, Grunberg S, Manikhas G, et al: A phase III, double-blind, randomized trial of palonosetron compared with ondanseton in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy. *Ann. Oncol.*, 2006; 17:1441-1449.

4.Cohen L, de Moor CA, Eisenberg P, et al. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: Incidnece and impact on patient quality of life at community oncology settings. *Support Cancer Care*; 2007;15:497-503.

5.Endo T, Minami M, Hirafuji M, et al. Neurochemistry and neuropharmacology of emessis – the role of serotonin. *Toxicology*, 2000;153:189-201.

6.Gralla R, Lichinitser M, Van Der Vegt S, et al. Palonosetron improves prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: results of a double –blind randomized phase III trial comparing single dose of palonosetron with ondansetron. *Ann. Oncol.*, 2003;14:1570-1577.

7.Grunberg S, Deuson R, Mavros P, et al: Incidence of chemotherapy-induced nausea and emesis after modern antiemetics. *Cancer*, 2004; 100:2261-2268.

8.Herrstedt J. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: ESMO Clinical recomandations for prophylaxy. *Ann. Oncol*, 2007;18:Suppl2:ii83-ii85.

9.Hesketh P, Grunberg S, Gralla R, et al. Aprepitant Protocol 052 Study Group. The oral neurokinin-1 antagonst aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: A multinational,

Scanned with OKEN Scanner

randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin. *J. Clin, Oncol.*, 2003;21:4112-4119.
10. Hesketh P.J. Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *Drug Therapy*, 2008, Vol. 358 (23):2482-2494.
11. Hesketh PJ, Gralla RJ, du Bois A, Tonato M. Methodology of antiemetic trial: response assessement, evaluation of new agents and definition of chemotherapy emetogenity. *Support Care Cancer,* 1998;6:221-227.
12. Hesketh PJ. Defining the emetogenty of cancer chemotherapy regimens: relevance to clinical practice. *Oncologist* 1999;4:191-196.
13. Jordan Karin. Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: Great achievements but Room for Improvement. *Oncology*, 2007, Vol. 21(8).
14. Kris MG. et al. American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006. *J. Clin. Oncol.*, 2006;24:2932-2947
15. Massaro A, Lenz K. Aprepitant: A novel antiemetic for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Ann. Pharmacother.*, 2005; 39:77-85.
16. Navari R, Einhorn L, Passik S, et al. a phase II trial of olanzepine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a Hoosier Oncology Group study. *Support Care Cancer,* 2005;13: 529-534.
17. Navari R. Role of neurokinin-1 receptor antagonists in chemotherapy-induced emesis: Summary of clinical trials. *Cancer Invest.,* 2004; 22:56576.
18. Shwartzberg L. S. Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: wich Antiemetic for wich Therapy? *Oncology*, 2007, Vol. 21(8).
19. Tramer M, Carroll D, Campbell F, et al. Canabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: Quantitative systematic review. *BMJ,* 2001;323:1-8.

Scanned with OKEN Scanner

FARMACOTERAPIA TOXOCAROZEI – POSIBILE EFECTE ADVERSE

Dr. Roxana-Gabriela Bahnea[1], Prof. dr. Mariana Luca[1], Dr. Liliana Tarţău[2], Dr. Carmen Ripa[3], Dr. Ingrid Cojocaru[4], Dr. Mihaela Cătălina Luca[5]
Facultatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
[1]Disciplina de Parazitologie
[2]Disciplina de Farmacologie, Algeziologie
[3]Medicina de familie
[4]Endocrinologie
[5]Clinica de Boli Infecţioase

Abstract: Aim: Theoretical presentation of the pharmacotherapeutic modalities in the treatment of toxocarosis and the main side effects of drus used. Toxocariasis is an infection caused by the larvae of parasitic worms , *T. canis* and *T. Cati,* that usually live in the intestines of dogs and cats. Toxocarias is typically infects children, since they are often playing in the dirt, playing with cats and dogs, and often putting their fingers into their mouths. In humans, toxocariasis is considered an aberrant infection because humans are incidental hosts, and the parasites cannot completely mature in the human body. Three clinical forms of toxocariasis are traditionally described; these include visceral larva migrans (VLM), ocular larva migrans (OLM), and covert toxocariasis. The clinical manifestations depending on the organs infected. With liver involvement, hepatomegaly, fever, and abdominal pain are common. With lung involvement, pulmonary symptoms (eg, dyspnea, cough, chest tightness), bronchospasm, interstitial pneumonitis, and, possibly, pleural effusion can be present. Ocular toxocariasis can induce decreased visual acuity, uveitis, retinal granuloma, endophthalmitis, and other ocular lesions that often lead to sudden vision loss in the affected eye. If the brain is involved, neurologic manifestations may occur, including seizures.The diagnosis relies upon sensitive immunological methods (ELISA or western-blot) which use Toxocara excretory-secretory antigens. Treatment includes Albendazole, Mebendazole, Diethylcarbamazine and specific organ treatment. **Keywords**: toxocarosis, albendazole, diethylcarbamazine.

Rezumat: **Scop:** Prezentarea teoretică a modalităţilor de farmacoterapie în toxocaroză şi a principalelor efecte adverse ale medicamentelor utilizate. Toxocaroza sau larva migrans visceralis este o boală produsă de prezenţa în diverse organe a formelor larvare ale paraziţilor Toxocara canis (câine) şi Toxocara cati (pisică). Boala predomină la copii, în special la cei care au un

Scanned with OKEN Scanner

contact direct şi repetat cu câini, pisici, respectiv cu sol contaminat cu ouă, la cei cu o igienă deficitară. Omul reprezintă o gazda anormală pentru larvă, acestea nu ajung la maturitate sexuală, deci nu devine virme adult. La om s-au asociat infecţiei cu Toxocara, trei sindroame clinice: Larva migrans viscerală (LMV), Larva migrans oculară (LMO) şi Toxocaroza asimptomatică (Covert Toxocariasis). Manifestările din diversele tablouri clinice depind de: numărul de ouă ingerate, numărul de reinfectări, statusul imunologic al pacientului. Semnele acute de VLM asociate cu migrarea hepatică şi pulmonară, în cele mai multe cazuri includ dureri abdominale, lipsa poftei de mâncare, oboseală, febră, tuse, wheezing, astm, hepatomegalie. Sindromul de larvă migrans oculară se manifestă tipic unilateral, atât la copii cât şi la adulţi, cel mai obişnuit simptom este pierderea vederii, care debutează după o perioadă de câteva zile până la câteva săptămâni. Reacţia din jurul larvei ajunsă în ochi conduce la endoftalmie, uveite şi cheratoretinită. In toxocaroza oculta semnele de boală sunt discrete. Cele mai bune opţiuni pentru serodiagnostic utilizează IgG TEST ELISA şi WB. Tratamentul are ca obiective simptomele clinice, eozinofilia, titrul Ac specifici anti-Toxocara. Antihelminticele folosite sunt: Albendazolul, Mebendazolul, Thiabendazolul.
Cuvinte cheie: toxocaroza, albendazol, dietilcarbamazină.

1. Epidemiologie

Larva migrans visceralis este frecvent întâlnită la copilul mic, între 2 şi 5 ani, în special la cei ce mănâncă pământ. Larva migrans oculară este mai frecventă la copilul mare (Taylor MRH and Holland CV., 2001).

Rezervorul de parazit în natură este reprezentat de câini şi pisici. Toxocara canis parazitează câinii din toate zonele geografice.

Câinii contaminează mediul extern cu ouăle eliminate prin materiile fecale. În afara transmiterii prin ouă, există şi transmiterea transplacentară şi transmamară, a larvelor, ceea ce duce la infectarea majorităţii căţeilor mai mici de 6 săptămâni (Stefancikova, A.& Dubinsky,2005; Lewis W.J.,2006).

Modul cel mai des întâlnit de infectare îl constituie ingestia ouălor prezente în sol şi pe vegetale. Ouăle de T.canis apar în mod continuu în mediul înconjurător (Glickman L.T.& Schanty P.M., 1981; Sadjjadi SM si col., 2000).

Numărul celor infectaţi variază în funcţie de frecvenţa expunerii la contaminare, profilul solului şi gazonului şi permeabilitatea la apă a acestora (Garcia-Pedrique,2004; Finsterer,2007). Copiii sunt cei mai expuşi la infectare datorită obiceiurilor geofage şi introducerea diferitelor obiecte în gură.

Scanned with OKEN Scanner

2. Etiopatogenie

Viermii adulți de T.canis trăiesc în intestinul subțire al câinilor având durata de viață medie de 4-6 luni. Femelele produc ouă neembrionate, aproximativ 200 000 de ouă pe zi, care se elimină prin materiile fecale. În mediul extern, în condiții favorabile de temperatură și umiditate, ouăle devin infectante în 10-15 zile, rezistând timp de mai mulți ani. La om, ingestia ouălor infectante este urmată de eclozarea larvelor în intestinul subțire și perforarea peretelui intestinal, ele ajungând la ficat, plămâni, inimă, creier și ochi (Hajdu Eniko, 2007). Deoarece omul reprezintă o gazdă anormală pentru larvă, acestea nu ajung la maturitate sexuală, deci nu devine virme adult. În faza de migrare viscerală apare eozinofilia și necroza tisulară, reacția fiind mai puțin intensă în ochi. Răspunsul major al gazdei la antigenele de la suprafața T.canis include o marcata eozinofilie și o hipergamaglobulinemie cu hiper IgE. Producția cronică de antigen parazitar și stimularea continuă a sistemului imun, poate duce la o permanentă „alerta imună", care poate sta la baza manifestărilor respiratorii sau/și cutanate, recurente.

3. Manifestări clinice

Exprimarea clinică depinde de numărul de ouă ingerate, de numărul și frecvența infecțiilor, de distribuția larvei în țesuturi, de reactivitatea gazdei.

Printre semnele generale de toxocaroză pot fi prezente: astenia, mialgiile, inapetența, tulburări de comportament, fenomene respiratorii, (Ismail M.A., Khalafallah O.,2005) de la tuse izolată până la insuficiță respiratorie acută, uneori mortală (Despommier, D., 2007; Pinelli E., 2006) manifestări reumatice, care pot apărea mono- sau oligoartrite (fenomenul de "reumatism parazitar") prin depunerea de complexe imune circulante la nivelul articular. În cazul toxocarozei "oculte" (covert toxocarosis), există semne de boală discrete, iar confirmarea se face serologic. Clinic se întâlnesc o serie de simptome și semne prezente anterior. (Magnaval J.F. și coalb., 2001) În ceea ce privește larva migrans ocularis (LMO) predomină la copiii de sex masculin, dar această diferență dispare la adult. Aspectele cele mai frecvent întâlnite sunt: endoftalmia cronică, granulomul periferic, granulomul de pol posterior.(Goția S., Caşcaval G., 2006).

4. Diagnostic

Leucocitoza cu creșterea numărului de eozinofile, precum creșterea titrului de IgE, îndrumă spre diagnosticul de toxocaroză, care se stabilește prin evidentierea anticorpilor specifici IgG anti-Toxocara (metoda ELISA) din serul bolnavului (Smith H. și Noordin R.,2006; Kwon N.H. și col., 2006; Rahman N., 2005).

Scanned with OKEN Scanner

Examenul materiilor fecale, deşi important pentru evaluarea eozinofiliei neexplicate, nu are nici o valoare în toxocaroză, deoarece la om larvele nu se dezvoltă până la stadii adulte, capabile să producă ouă. Diagnosticul de certitudine se stabileşte prin punerea în evidenţă a larvelor în biopsii, în special hepatice, care sunt ghidate laparoscopic, ceea ce permite vizualizarea granuloamelor parazitare, la suprafaţa ficatului (Yamasaki H.si col.,2000).

5. Tratamentul

Tratamentul toxocarozei reprezintă şi azi o situaţie delicată, depinzând de localizarea şi de numărul larvelor. Riscurile sunt prezente pentru fiecare antihelmintic. Cu toate că numeroase medicamente au fost testate pe animale, sunt rare studiile randomizat controlate pe oameni, aşa încât sunt foarte puţine substanţe disponibile pentru tratamentul bolii la om (Magnaval J.F, 2001). Tratamentul are ca obiective ameliorarea simptomelor clinice, a eozinofiliei, reducerea titrului Ac specifici anti-Toxocara. Antihelminticele folosite prezintă două moduri importante de acţiune: acţiune la nivelul membranei, via canale ionice, care au efect terapeutic rapid şi un al doilea grup, cu acţiune mai lentă care prin mecanisme biochimice, aleg pentru atac, anumite locuri specifice la nivelul parazitului (Pawlowski Z.,2001; Creţu C.M.,2002).

Cele mai utilizate antihelmintice sunt derivaţii benzimidazolici: Albendazolul (ABZ), Mebendazolul (MBZ), Thiabendazolul (TBZ), Dietilcarbamazina (DEC).

Albendazolul (Zentel, Eskazole): cu acţiune asupra larvelor de T. canis, se administrează 10mg/ kg, zilnic, cinci zile şi îmbunătăţeşte starea clinică la 47% din pacienţi iar efectele nedorite care pot apare sunt minore (Sturcher D., 1989).

Literatura recentă de specialitate spune că în prezent ABZ a devenit cel mai utilizat medicament în tratarea toxocarozei şi probabil datorită disponibilităţii sale în multe ţări (Magnaval J.F., 2001).

Efecte adverse:

Ca şi în cazul altor compuşi benzimidazolici s-a observat creşterea uşoară sau moderată a nivelului enzimelor hepatice (la 16% dintre pacienţii aflaţi în studiile clinice) în cursul tratamentului cu albendazol în doze crescute. Tulburările digestive (dureri abdominale, greturi, vărsături) şi leucopenia, au fost asociate mai frecvent la tratamentul cu albendazol în doze crescute (>1%) în cazul pacienţilor trataţi pentru echinococoza. De asemenea, au fost raportate vertij şi cefalee. Ca şi în cazul altor compuşi benzimidazolici, alopecia reversibilă şi febra au fost asociate tratamentului cu albendazol în doze crescute (>1%). Rar a fost raportată pancitopenia

Scanned with OKEN Scanner

(<0,1%). Foarte rar, au fost raportate reacţii de hipersensibilitate (rash, prurit, urticarie). (Sturchler D. et al., 1989)

Tiabendazolul (Mintezol) se administrează în doze de 25-50 mg/ kg timp de 3-7 zile. Acest antihelmintic conduce la o înbunătăţire clinică la 50% dintre pacienţi. Ca şi efecte secundare nedorite pot apare ameţeli, greţuri, vărsături şi din această cauză este mai puţin utilizat (Magnaval J.F., Dorchies PH., 2000).

Efecte adverse:

Reacţiile adverse cele mai des întâlnite sunt: anorexia, greaţa, vărsăturile şi ameţeala. Mai puţin frecvent se raportează: diaree, jenă epigastrică, prurit, oboseală, toropeală, confuzie şi cefalee. Reacţii adverse rare sunt: tinitus, hiperiritabilitate, amorţeală, începţoşarea vederii, hipotensiune, colaps, enurezis, creşteri tranzitorii ale transaminazelor, icter, colestază intrahepatică, hiperglicemie, leucopenie tranzitorie, miros neplăcut al urinei, cristalurie, hematurie, convulsii, tulburări psihice, uscăciunea mucoaselor (bucală, conjunctivală.). Reacţiile de hipersensibilitate includ: febră, eritem facial, frisoane, hiperemie conjunctivală, angioedem, reacţie anafilactică, erupţii cutanate, eritem multiform (incluzând sindromul Stevens-Johnson) şi limfadenopatii. (Goţia S. et al., 2006) (Sturchler D. et al., 1989)

Mebendazolul (Vermox): zilnic, timp de trei săptămâni se administrează 20-25mg/ kg. Ca şi efecte secundare s-au observat dureri gastrice şi abdominale, ameţeli, vomă la 17% din cei supuşi tratamentului (Sturcher D., 1989). Atât ABZ cât şi MBZ sunt greu absorbite din tractul gastrointestinal şi trebuie administrate cu mâncăruri grase (lapte, smântână) (Magnaval J.F., 2001). *Efectele adverse* nu sunt foarte frecvente dar pot include: greţuri, vărsături, crampe abdominale şi diaree, cefalee, ameţeli şi insomnie, urticarie. (Taylor MRH et al., 2001)

Dietilcarbamazina (Notezine) a fost utilizat în terapie din anul 1949. Modul de acţiune este foarte complex şi rămâne încă parţial necunoscut. Dietilcarbamazina (DEC) se poate recomanda şi în sarcină. DEC este rapid absorbită din tractul digestiv. După administrarea unei singure doze orale peakul de concentraţie plasmatică se atinge la 1-2 ore; timpul de înjumătăţire este de 10-12 ore. Excreţia se produce în mare parte pe căi urinare, dar şi pe căi extraurinare. Efectele adverse sunt rare, nu sunt severe şi dispar în câteva zile, chiar dacă continuă terapia (Cosoroaba, 2000).

Efecte adverse:

Cele mai frecvente efecte adverse sunt: prurit şi edem la nivelul feţei, în special la nivelul ochilor, cefalee, dureri articulare, oboseală, insomnie, ameţeli. Mai rar se semnalează: greţuri, vărsături, febră, rash cutanat sau alte manifestări alergice, uneori grave. Există situaţii, în care efectele adverse sunt severe, de tipul: pierderea vederii, orbire nocturnă. (Goţia S. et al., 2006) (Taylor MRH et al., 2001)

Ivermectina (Mectizan, Stromectol): nu s-a efectuat nici un studiu în care eficacitatea lui să fie demonstrată în cazul toxocarozei.

Scanned with OKEN Scanner

Acesta a fost testat pe 17 cazuri de toxocaroză obişnuită (Magnaval, 1998), iar scăderea manifestărilor clinice a fost observată în 40% din cazuri, însă nu s-a observat o scădere semnificativă a eozinofiliei în sânge. Ivermectina nu este indicată a fi folosită în tratarea toxocarozei umane, în special, OLM, până când eficacitatea să nu va fi pe deplin evaluată (Magnaval J.F., 2001).

Efecte adverse:

Cele mai frecvente efecte adverse sunt minore, reprezentate de: diaree, amețeli, greţuri, greutate în piept, edem la nivelul gurii, feţei, buzelor, limbii), dureri oculare, edeme şi eritem ocular, febră, dureri articulare, convulsii, pierderi ale echilibrului, modificări vizuale, colorația galbenă a pielii şi a conjunctivei. (Magnaval J.F., 1998) (Pawlowski Z., 2001)

În ceea ce priveşte toxocaroza oculară se folosesc corticosteroizi pentru diminuarea inflamației şi leziunilor locale provocate de eliberarea antigenelor ES de către larvele ce au migrat în ochi (TES Ag). Indiferent că se utilizează oral sau topic, corticosteroizii nu duc la vindecare, recurgerea la antihelmintice fiind necesară (Coşoroabă, 2000).

Efectele tratamentelor se apreciază prin ameliorarea semnelor clinice şi scăderea semnificativă a eozinofiliei în prima lună după tratament (Magnaval J.F., Baixench M.T., 1996).

Bibliografie selectivă

1. Barabas-Hajdu Eniko, Toxocaroza, infecție subestimata la om. *Rev. Medic. Ro*, 2007, nr.27.
2. Cosoroaba I. *Parazitologie veterinară*, 2000, Editura Mirton, Timisoara, 213-225.
3. Creţu C.M., *Toxocara spp. şi toxocaroza umană*, Edit. Universitară Carol Davila, Bucureşi, 2002, 28-36.
4. Despommier, D. Toxocariasis: clinical aspects, epidemiology, medical ecology, and molecular aspects. *Clinical Microbiological Reviews*, 2003, 16, 265-272.
5. Finsterer J., Auer H.. Neurotoxocarosis. *Rev. Inst. Med. trop.* S. Paulo, 2007, 49(5), 279-287.
6. Garcia-Pedrique M.E., Diaz-Suarez O., Estevez J., Prevalence of infection by Toxocara in schoolchildren in the community of El Mojan, Zulia State, Venezuela. *Invest. Clin.*, 2004, 45; 347-354.
7. Glickman L.T., Schanty P.M.. Epidemiology and pathogenesis of zoonotic toxocariasis. *Epidemiol. Rev.*, 1981,3, 230-250.
8. Goţia S., Caşcaval G., Toxocaroza la copil. *Viata Medicală,* Bucureşti, 2006, 5 , 7.
9. Ismail M.A., Khalafallah O. Toxocara canis and chronic urticaria in Egyptian patients. *J. Egypt. Soc. Parasit.*, 2005, 35, 833-840.

Scanned with OKEN Scanner

10. Kwon N.H., Lee S.P., Lee B.J., Choi D.C. The prevalence and diagnostic value of toxocariasis in unknown eosinophilia. *Ann. Hemat.*, 2006, 85, 233-238.
11. Lewis W.J. Epidemiological surveillance of Toxocara and Toxocariasis. In: Holland CV, Smith HV, editors. *Toxocara: the enigmatic parasite.* Wallingford, UK: CABI International, 2006, 195-211.
12. Magnaval J.F., Apparent weak efficacy of ivermectin for treatment of human toxocariasis, *Antimicrob Agents Chemother, 1998,* 42: 2770.
13. Magnaval J.F., Dorchies Ph., *Bull. Vet.* Prat de France, 2000, 84, 2, 88-94.
14. Magnaval JF, Glickman LT, Dorchies P. and Morassin B. Highlights of human toxocariasis. *Korean J. Parasit.*, 2001, 39, 1-11.
15. Pawlowski Z. Toxocariasis in humans: clinical expression and treatment dilemma. *J. Helminth.*, 2001, 75, 299-305.
16. Pinelli E., Dormans J., van Die I.. Toxocara and Asthma. In: Holland CV, Smith HV, editors. *Toxocara: the enigmatic parasite.* Wallingford, UK: CABI International, 2006, 195-211.
17. Rahman N., Smith H.V.,Mohamad S., Maizels R.M. and Fong M.Y. Comparison of IgG-ELISA AND IgG4-ELISA for Toxocara serodiagnosis, *Acta Tropica*, 2005, 93, 57-62.
18. Sadjjadi SM, Khosravi M, Mehrabani D& Orza A .Seroprevalence of Toxocara infection in schoolchildren in Shiraz, southern Iran. *Journal of Tropical Pediatrics,* 2000, 46, 327-330.
19. Smith H. şi Noordin R. Diagnostic limitations and future trends in the serodiagnosis of human toxocariasis. In: Holland CV, Smith HV, editors. *Toxocara: the enigmatic parasite.* Wallingford, UK: CABI International, 2006, 89-112.
20. Stefancikova, A., Dubinsky, P. Surveillance of zoonoses. Helminthozoonoses of the Slovak Republic 2004. Ed. State Veterinary and Food Administration of the Slovak and Parazitological Institute of the Slovak Academy of Sciences, Bratislava, 2005, 1-17.
21. Sturchler D., Schubarth P., Gualzata M., Gottstein B.,Oettli A. Thiabendazole vs. Albendazole in treatment of toxocariasis: a clinical trial, 1989, Ann Trop Med Parasitol 83: 473-478.
22. Taylor MRH and Holland CV. Toxocariasis. In: Gillespie CV and Pearson RD, editors. *Principles and Practice of Clinical Parasitology*, John Wiley & Sons Ltd, Chichester, UK, 2001, 501-519.
23. Yamasaki H., Araki K., Lim PK, Zasmy N, Mak JW, Taib R, et al. Development of highly specific recombinant Toxocara canis second-stage larva excretory-secretory antigen for immunodiagnosis of human toxocariasis. *J. Clin. Microbiol* 2000; 38: 1409-13.

Scanned with OKEN Scanner

FACTORI DE RISC ŞI ASPECTE FARMACOTERAPUTICE MODERNE ÎN BOALA ALZHEIMER

Ionela Tănase, Oana Teslariu, Dr. Maria Koursopoulous, Dr. Liliana Tarțău
UMF Gr.T. Popa Iaşi
Disciplina de Farmacologie-Algeziologie

Abstract: Aim: Literature data research regarding the risk factors and modern pharmacotherapeutic aspects in Alzheimer disease. Alzheimer's disease (AD) is an age-related, non-reversible brain disorder that develops over a period of years. Is the most common form of dementia, a general term for the loss of memory and other intellectual abilities serious enough to interfere with daily life. A number of factors increase the risk of developing Alzheimer`s disease: Currently there are no medicines that can slow the progression of AD. However, four Food and Drug Administration (FDA) - approved medications are used to treat AD symptoms. These drugs help individuals carry out the activities of daily living by maintaining thinking, memory, or speaking skills. Drugs used to treat people with Alzheimer's fall into two broad categories: drugs to treat cognitive symptoms, such as memory problems and other mental deficits of Alzheimer's. In later stages of the disease, it may be necessary to use drugs to treat specific behavioral symptoms that do not respond to non-pharmacological behavioral-management approaches. These drugs might include a variety of types of drugs broadly categorized as anti-agitation drugs. The most commonly prescribed cholinesterase inhibitors are donepezil, galantamine and rivastigmine. Cholinesterase inhibitors work best in the early to middle stages of Alzheimer's. Memantine (Namenda) is the first drug to be approved by the FDA for treatment of moderate to severe Alzheimer's disease. It works by regulating the activity of glutamate, a messenger chemical involved in all brain function — including learning and memory. People with moderate Alzheimer's may experience even better results by taking memantine along with a cholinesterase inhibitor. Its most common side effect is dizziness. There are also a lot of experimental drugs or vaccines, that may have some effects for halting the progression of this devastating form of dementia. **Keywords**: Alzheimer's disease, risk factors, treatment.

Rezumat: **Scop:** Cercetarea datelor din literatură referitoare la factorii de risc şi aspectele moderne de farmacoterapie în boala Alzheimer. Boala Alzheimer este o afecțiune ireversibilă a creierului, corelată cu vârsta, care apare în timp. Reprezintă o formă comună de demență, caracterizată prin

Scanned with OKEN Scanner

pierderea memoriei şi altor capacităţi intelectuale, manifestări care afectează viaţa de zi cu zi a pacientului. Este pusă în discuţie participarea a unor factori, care cresc riscul de apariţie a bolii Alzheimer. Până în prezent nu există medicamente capabile să încetinească progresia acestei boli. Cu toate acestea patru medicamente, aprobate de FDA (Organizaţia pentru Administrarea Alimentelor şi Medicamentelor), sunt disponibile pentru tratamentul simptomelor bolii Alzheimer. Aceste medicamente ajută pacientul să-şi îmbunătăţească viaţa de zi cu zi, prin menţinerea unui nivel optim al memoriei, gândirii şi comunicării. Medicamentele folosite pentru tratamentul la pacienţii cu Alzheimer, sunt de două categorii: primele ameliorează simptomele cognitive, precum afectarea memoriei şi alte deficite mentale. În stadiile avansate ale bolii este necesar să se administreze alte medicamente care tratează simptomele comportamentale specifice, care nu răspund la procedeele de management comportamental nonfarmacologic, în această categorie fiind incluse substanţe cu efect de combatere a agitaţiei. Cele mai frecvent prescrise, sunt inhibitorii de colinesterază, precum donepezil, galantamina şi rivastigmina, care sunt eficace în stadiile iniţiale şi medii ale bolii. Memantina este primul medicament aprobat de FDA pentru terapia bolii Alzheimer, în faze moderate şi severe. Aceasta acţionează prin reglarea activităţii glutamatului, un mesager cu importante roluri în procese fiziologice la nivelul creierului, inclusiv în procesele de memorizare şi învăţare. La persoanele cu boală Alzheimer, în stadii moderate se pot constata efecte favorabile după administrarea simultană a memantinei şi a unui inhibitor de colinesterază. Ameţelile reprezintă cel mai frecvent efect advers al acestui medicament. De asemenea există o mulţime de medicamente aflate în curs de experimentare sau vaccinuri, care ar putea avea efecte favorabiel în întârzierea progresiei acestei forme devastatoare de demenţă. **Cuvinte cheie**: boala Alzheimer, factori de risc, tratament.

1. Date generale

Boala Alzheimer este o boală degenerativă ce afectează zone ale creierului, care controlează memoria, inteligenţa, capacitatea de judecată, limbajul şi comportamentul. Această boală reprezintă forma cea mai comună de declin mental sau demenţă la persoanele în vârstă. Boala Alzheimer face parte din marea familie a demenţelor, care au ca trăsătură comună tulburări ale memoriei – în mod obişnuit este afectată înregistrarea, înmagazinarea şi reproducerea informaţiilor noi şi apare un deficit de gândire. (Blennow K et al., 2005)

În mod particular, boala Alzheimer, include prezenţa demenţei, debut progresiv şi degradare lentă a funcţiilor creierului.Majoritatea pacienţilor diagnosticaţi cu boala Alzheimer au vârste plasate în intervalul 61 - 75 de ani.

Scanned with OKEN Scanner

În cazul unui debut precoce, înainte de vârsta de 65 de ani, se foloseşte termenul de "demenţă presenilă", în timp ce cazurile apărute tardiv, la persoane în vârstă de peste 70 de ani, corespund noţiunii mai vechi de "demenţă senilă". (Amieva H et al., 2005) (Wurtzmann RJ et al, 1990)

Potrivit unor studii recente, maladia Alzheimer şi celelalte demenţe se manifestă la 6 până la 8% la persoanele de 65 de ani şi peste, şi la 30% pâna la 40%, la cele peste 85 de ani. Această boală reprezintă a patra cauză de deces la adulţi. (ICAD 2008) (Amieva H et al., 2005)

1.1. Factori de risc pentru boala Alzheimer

Nu se cunoaşte cu siguranţă cauza care provoacă boala Alzheimer, dar este posibil să existe mai mulţi factori care concură la apariţia bolii.

- Vârsta înaintată este factorul de risc cel mai important, dar nu există nici o dovadă că boala Alzheimer ar fi cauzată de procesul biologic de îmbătrânire. (Wurtzmann RJ et al., 1990)
- Factorii nocivi pentru aparatul cardio-vascular: diabetul, hipertensiunea arterială, nivel crescut de colesterol, fumatul;
- Nivelul crescut de homocisteină în sânge, asociat cu valori scăzute de vitamină B12 şi acid folic. ((Peterson RC et al., 2005)
- Expunerea la metale uşoare (de exemplu zinc, cupru, deodoranţi cu aluminiu), factor care însă este controversat;
- Traumatisme cranio-cerebrale repetate grave.
- Unele bacterii (Chlamidii) şi unele virusuri (Herpes simplex) se pare că ar favoriza formarea de plăci senile. (Amieva H et al., 2005)
- Abuzul de substanţe: abuzul de unele medicament (posibil a unor antiinflamatoare nesteroidiene) şi de alcool. (Etminan M et al., 2003) ((Huang W et al., 2007)
- Unii factori toxici: monoxid de carbon, alcool metilic, etc.
- Tumorile intracraniene sau metastazele cu localizare în creier;
- Infecţia sifilitică;
- Predispoziţia genetică. (Amieva H et al., 2005) (Blennow K et al., 2006)

1.2. Simptomatologie

Multe simptome ale fazei uşoare a bolii Alzheimer (gândire înceată, găsirea cuvintelor cu dificultate, uitarea evenimentelor recente) şi chiar simptomele fazei moderate (uitarea evenimentelor din trecut) sunt considerate de către un procentaj semnificativ de respondenţi ca fiind normale pentru procesul de îmbătrânire şi nu îi determină să meargă la doctor. (Petersen RC, 2002) (Blennow K et al., 2006)

Scanned with OKEN Scanner

Simptomul uitării evenimentelor recente care este, în mod normal, primul semn al bolii Alzheimer este considerat normal de un procent mai redus între autorități, ingrijitori şi populație obişnuită decât simptomul uitării evenimentelor din trecut care apare într.un stadiu mai avansat al bolii Alzheimer. Simptomul uitării evenimentelor recente a fost prezent în cazul majorității pacienților îngrijitorilor (86%) înainte de diagnosticare. (Wurtzmann RJ et al., 1990) (Brook H et al., 1991)

Evoluția bolii este progresivă, pacientul trecând prin următoarele stadii: (Petersen RC, 2002) (Blennow K et al., 2006)

- *incipient* - dominat de negarea simptomelor, scăderea performanțelor la serviciu (pentru salariați), dezorientare spațială în zone necunoscute, tulburări de memorie de scurtă durată.
- *intermediar* – ce prezintă câteva semne caracteristice: semnul „întoarcerii capului" (la întrebări la care nu poate răspunde), persoana devine retrasă social, neagă boala, are dezorientare spațială în locuri familiare, tulburări de limbaj.
- *avansat* – când pacientul prezintă indiferența socială, apatie, incontinența sfincteriană mixtă, devine dependent de îngrijire şi necesită de obicei instituționalizare. (Brook H et al., 1991)

2. Prevenirea apariției bolii Alzheimer

Până în prezent nu se cunosc mijloace sigure de prevenire a demenței de tip Alzheimer. Se studiază posibilitatea ca anumite măsuri să reducă riscul de apariție a bolii sau să întârzie dezvoltarea ei. Se pare că menținerea unei activități intelectuale continue ar diminua riscul de îmbolnăvire, dar nu există dovezi sigure în această privință. (Brook H et al., 1991) (Wurtzmann RJ etv al., 1990)

Se recomandă activitatea fizică regulată, alimentația rațională, cu o cantitate ridicată de legume şi fructe bogate în vitamină C în combinație cu administrarea unor doze ridicate de vitamină E (cu efect antioxidant), grăsimi cu procentaj ridicat de acizi graşi nesaturați, renunțare la fumat şi la consumul de alcool. (Huang W et al., 2002) (Peterson RC et al., 2005)

Se pare că anumite medicamente, cum ar fi unele antiinflamatoarele nesteroide (indometacin, ibuprofen, naproxen, acid acetilsalicilic şi inhibitori selectivi COX 2) precum şi medicamentele folosite pentru scăderea nivelului colesterolului seric (statine), ar scădea riscul de apariție al bolii Alzheimer, dar nu există încă în literatură date, care să cetifice cu siguranță acest fapt. (Blennow K et al., 2006) (Etminan M et al., 2003)

3. Farmacoterapia bolii Alzheimer

Până în prezent nu există medicamente capabile să încetinească progresia acestei boli.

Scanned with OKEN Scanner

Cu toate acestea patru medicamente, aprobate de FDA (Organizația pentru Administrarea Alimentelor şi Medicamentelor), sunt disponibile pentru tratamentul simptomelor bolii Alzheimer. Aceste medicamente ajută pacientul să-şi îmbunătățească viața de zi cu zi, prin menținerea unui nivel optim al memoriei, gândirii şi comunicării.

Sunt disponibile, totuşi, medicamente care tratează simptomele bolii, cum ar fi terapia antipsihotică şi inhibitorii recaptării serotoninei, pentru a reduce fenomenele depresive ale pacienților. (Santaguida P et al., 2004)

Alte medicamente, cum sunt inhibitoarele acetilcolinesterazei, încearcă să echilibreze neurotransmisia colinergică şi să diminueze simptomele asociate cu pierderea progresivă a neuronilor colinergici. Medicamentele folosite pentru tratamentul la pacienții cu Alzheimer, sunt de două categorii: primele ameliorează simptomele cognitive, precum afectarea memoriei şi alte deficite mentale. (Bullock R., 2002) În stadiile avansate ale bolii este necesar să se administreze alte medicamente care tratează simptomele comportamentale specifice, care nu răspund la procedeele de management comportamental nonfarmacologic, în această categorie fiind incluse substanțe cu efect de combatere a agitației.

3.1. Medicamente inhibitoare ale acetilcholinesterazei

În prima fază a bolii, se recomandă medicamente inhibitoare al enzimei acetilcholinesterază. Acestea blochează degradarea acetilcolinei (Ach), neurotransmițător la nivelul sinapselor anumitor neuroni din creier. În prezent se folosesc următoarele preparate: clorhidratul de donepezil (Aricept), rivastigmina (Exelon), galantamina (Reminyl, Nivalin, Razadyne).

Inhibitorii de colinesterazaă sunt utilizați îndeosebi pentru tratarea simptomelor uşoare spre moderate ale bolii Alzheimer. Această clasă de medicamente are rol în creşterea concentrației de acetilcolină în anumite regiuni ale creierului. Totuşi, efectul benefic al acestor medicamente este diminuat pe măsură ce boala progresează deoarece din ce în ce mai puține celule produc acetilcolina. Ele pot provoaca unele reacții adverse: diaree, greață, vărsături. (Howard RJ et al., 2007) (Santaguida P et al., 2004)

Din clasa inhibitorilor de colinesterază fac parte donepezil (Aricept), rivastigmina (Exelon) şi galantamina (Reminyl). Donepezil este indicat în tratamentul bolii Alzheimer în forma uşoară sau medie. Se pare ca donepezil întârzie debutul bolii la pacienții cu tulburări cognitive uşoare. (Peterson EC et al., 2005) Deşi inhibitorii acetilcholinesterazei pot diminua temporar intensitatea simptomelor, ei nu influențează evoluția progresivă a bolii. Aceste preparate sunt foarte costisitoare şi au o serie de efecte adverse nu neplăcute pentru pacient. (Blennow K et al., 2006) (Howard RJ et al., 2007)

Efectele adverse sunt de obicei minore, incluzând: grețuri, vărsături, diaree, crampe dureroase gastrice, cefalee, amețeli, oboseală, insomnie, uneori creşterea presiunii arteriale şi foarte rar halucinații sau confuzie.

Scanned with OKEN Scanner

3.2. Medicamente cu acțiune de antagonizare a NMDA

Existența unei excitotoxicități în sistemul neuronal glutamatergic la pacienții cu boală Alzheimer a determinat introducerea unui tratament cu antagoniști ai receptorilor neuronali la NMDA (N-metil-D-aspartat), cum este Memantina (Axura, Ebixa). Rezultatele tratamentului sunt însă contradictorii.

Memantina este primul medicament aprobat pentru tratarea formelor moderate şi severe ale bolii Alzheimer. Medicamentul protejează neuronii de acțiunea glutamatului, neurotransmitator cu efect excitator. Memantina este uneori asociată cu inhibitorii de colinesterază, cu efecte benfice în formele uşoare sau moderate de boală Alzheimer. (Gauthier S et al., 2005) (Cummings JL et al., 2006) (Wilcock GK et al., 2008)

3.3. Activatorii de proteikinază C

Proteikinaza C (PKC) este o enzimă care are rol important atât în pierderea memoriei în Alzheimer, cât şi în sinteza beta-amiloidului, principala proteină care determină manifestările bolii.

Există doi activatori PKC: benzolactan şi bryostatin. Ei au fost studiați pe culturi de celule şi pe cobai cărora li s-a indus boala în mod controlat. S-a observat că în culturile de celule medicamentele pot induce modificări chimice cu efecte benefice. La cobai se obține astfel reducerea sintezei de proteine cerebrale, ajutând la prevenirea apariției morții premature şi producând îmbunătățiri comportamentale. Bryostatinul este utilizat în mod obişnuit ca şi chimioterapic antineoplazic la oameni. El are o toxicitate relativ redusă şi, fiind deja utilizat in tratamentele umane, şi se pare că este cel mai bun candidat pentru a deveni primul medicament anti-Alzheimer. (Blennow H et al., 2006) (Bullock R, 2002)

3.4. Imunoterapie activă prin vaccinare

Utilizarea unui vaccin (nume de cod AN-1792) este preconizată pentru tratarea bolnavilor deja diagnosticați şi nu în scop profilactic. Acest vaccin cuprinde anticorpi care au rolul de a dizolva plăcile de beta-amiloid, principala substanță considerată răspunzătoare de distrucția cortexului cerebral în cadrul demenței Alzheimer. S-a pornit de la ideea antrenării sistemului imunitar în a recunoaşte şi combate, prin stimularea producției de anticorpi specifici, depozitele de beta-amiloid având propietăți antigenice. Vaccinările experimentale realizate până acum au arătat ca vaccinul este sigur şi eficient injectat la animalele de laborator.

Primele rezultate ale studiilor clinice sunt promițătoare, dar unii bolnavi (6%) au dezvoltat însă un proces de encefalită gravă. În prezent este în curs un studiu cu un vaccin mai puțin toxic de tip Aβ. (Santaguida P et al., 2004) (ICAD, 2008)

Scanned with OKEN Scanner

3.4 Suplimentele cu vitamina E sunt adesea prescrise pentru persoanele afectate de boala Alzheimer, aceasta ajutând celulele creierului în apararea împotriva atacurilor. (Peterson RC et al., 2003)

3.5. Unele tratamente pe baza de plante sunt promovate ca alternative eficiente impotriva Alzheimer.

Coenzima Q 10, un antioxidant ce se găseşte în mod normal în organismul uman, este necesar pentru producerea reacţiilor normale celulare.

Eficacitatea suplimentelor care conţin coenzima Q 10, nu a fost dovedită. Printre cele mai populare tratamente alternative se află şi cele cu Ginkgo biloba, care s-a dovedit a avea un efect pozitiv asupra celulelor din creier şi din corp. (Santaguida P et al., 2004)

Extractul are proprietăţi anti-oxidante, anti-inflamatorii şi protejează membranele celulelor, dar studii clinice efectuate pe pacienţi cu boală Alzheimer, au demonstrat faptul ca aceasta nu determină îmbunătăţiri considerabile în ceea ce priveşte simptomele persoanelor deja afectate. (ICAD, 2008)

4. Medicamente în curs de experimentare in terapia bolii Alzheimer

- Xaliproden - în studii pe modele experimentale la şoareci reduce procesul de neurodegenerare. (Santaguida P et al., 2004)

- Tramiprosat (3APS sau Alzhemed) este un GAG-mimetic care menţine solubilitatea beta-amiloidului pentru a preveni acumularea de plăci toxice. (ICAD, 2008)

- R-flurbiprofen (MPC-7869) este un modulator al enzimei gamma-secretază, care determină reducerea producţiei de beta-amiloid toxic în favoarea unor polipeptide mai scurte. (Blennow K et al., 2006)

- Selegilin inhibitor de monoaminooxidază (MAO), determină creşterea nivelului de dopamină, ceea ce permite îmbunătăţirea intelectului, memoriei, a capacităţii de învăţare, a activităţii motorii şi a abilitatii de socializare a individului, demonstrând efecte benefice în boala Alzheimer şi dementa de tip Alzheimer de severitate uşoară şi moderată. (Sano M et al., 1997)
- în studii clinice de fază III la pacienţi cu boală Alzheimer, se află medicamentul tarenflurbil, care scade în mod selectiv beta-amiloidul, încetinind sau stopând evoluţia bolii. (Blennow K et al., 2006)

Scanned with OKEN Scanner

- unii inhibitori de γ secretază (de exemplu, unul cu nume de cod LY450139), au fost identificaţi şi au fost cercetaţi în studii clinice la pacienţi cu boală Alzheimer, dar nu au demonstrat efecte superioare inhibitorilor de acetilcolinesterază standard. (Siemers E et al., 2004)

- este cunoscut faptul că ionii de cupru şi zinc au un important rol în agregarea proteinei beta amiloid, cunoscută pentru deteriorările funcţionale induse în boala Alzheimer. Studiile clinice de fază IIa la pacienţi cu boală Alzheimer, au relevat faptul că o substanţă experimentală - PBT2 reduce forma toxică a beta amiloidului în lichidul cerebrospinal, prevenind interacţiunea acesteia cu ionii metalici. Totodată, PBT2 a demonstrat că determină ameliorări semnificative apreciate conform scorurilor obţinute prin aplicarea scalelor standard de evaluare a funcţiilor cognitive şi în plus, nu au fost raportate efecte adverse grave ale administrarii medicamentului. (ICAD 2008) (Santaguida P et al., 2004)

- albastru de metilen, administrat oral, se află în studii de fază IIb la pacienti cu boala Alzheimer, în care a demonstrat faptul că produce o ameliorare semnificativă conform scalelor de evaluare a capacităţilor cognitive, la pacienţii cu formă uşoară spre moderată a bolii. (Blennow et al., 2006)

- persoanele afectate de Alzheimer prezintă o pierdere semnificativă a sinapselor, care este corelată cu deteriorarea funcţiei cognitive. Cercetările experimentale pe animale de laborator, au aratat că, în combinaţii specifice, anumiţi nutrienţi pot influenţa formarea sinapselor. Souvenaid este o combinaţie de astfel de nutrienţi (uridină monofosfat, colină, acizi graşi Omega 3, fosfolipide, vitaminele grupului B şi antioxidanţi), cu rol favorabil în accelerarea formării sinapselor şi îmbunătăţirea transmisiei sinaptice.
  În combinaţii specifice, aceşti nutrienţi favorizează dezvoltarea celulară cerebrală, formarea sinapselor şi activarea neurotransmiţătorilor, ameliorând astfel funcţia cognitiva în diverse modele experimentale.
  Studii clinice la pacienţi cu boală Alzheimer au evidenţiat faptul că administrarea unor astfel de combinaţii de nutrienţi de tipul Souvenaid prezintă un beneficiu semnificativ statistic în forma uşoară a bolii, în ceea ce priveştemai ales memoria verbală. (ICAD 2008) (Teri L et al., 2003)

Din ce în ce mai multe cercetări experimentale şi clinice, arată că o serie de factori de risc pentru producerea bolii Alzheimer pot fi controlaţi.

Scanned with OKEN Scanner

Este important de amintit totuşi că există cauze de demenţă, altele decât boala Alzheimer, care pot fi evitate prin metode cum ar fi: mâncând sănătos, făcând sport, abandonând fumatul şi limitând cantitatea de alcool consumată.

Tratamentele destinate să schimbe cursul de bază al bolii (întârzierea sau inversarea evoluţiei) au fost până în prezent în mare măsură cu rezultate puţin concludente.

Medicamentele care refac deficitul cantitativ sau proasta funcţionare ai neurotransmiţătorilor celulelor nervoase îmbunătăţesc simptomele bolii.

Bibliografie selectivă

1. *** 2008 Alzheimer Association International Conference on Alzheimer's Disease (ICAD 2008).
2. Amieva H., Jacqmin Gadda H., Orgogozo J-M et al. The nine year cognitive decline before dementia of the Alzheimer type: a perspective population-based study. *Brain*, 2005, 128, 1093-101.
3. Blennow K., M. Leon & H. Zetterberg: Alzheimer's disease. *The Lancet*, 2006, 368, pp. 387-403.
4. Cummings JL, Schneider E. et al., for the Memantine MEM-MD-02 Study Group, Behavioural effects of memantine in Alzheimer's disease patients receiving donepezil treatment. *Neurology*, 2006, 67: 57-63.
5. Etminan M., Gil S., The fact of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on risk of Alzheimer`s disease: systematic review and metaanlaysis of observational studies. Br .Med. J., 2003, 327,128-31.
6. Gauthier S, Wirth Y and Möbius HJ, Effects of memantine on behavioural symptoms in Alzheimer's disease patients: an analysis of the Neuropsychiatric Inventory (NPI) data of two randomised, controlled studies. *International Journal of Geriatric Psychiatry,* 2005, 20: 459-464
7. Howard RJ, Juszczak E, Ballard CG, Bentham P. et al., CALM-AD Trial Group, Donepezil for the treatment of agitation in Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine*, 2007, 357: 1382-1392.
8. Huang W., Qiu C., Winblad B., Fratiglioni L., Alcohol consumption and incidents of dementia in a community sample aged 75 years and older. *J. Clin. Epidemiol.*, 2002, 55,959-64.
9. Peterson R.C., Tomas R.G., Grundman M., et al., Vitamin E and donepezin for the treatment of milt cognitive impairment. N. Engl. J. Med., 2005, 352, 2379, 88.
10. Santaguida P, Raina P, Booker L, Patterson C. et al., Pharmacological Treatment of Dementia, 2004, *AHRQ* Publication No. 04-E018-2.
11. Siemers E, Quinn J. et al., Effect of LY450139, a functional gamma-secretase inhibitor, on plasma and cerebrospinal fluid concentrations A-

Scanned with OKEN Scanner

beta and cognitive functioning in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Neurol.*, 2004, 62(suppl5), A174. Abstract S17.001.
12.Teri L, Gibbons LE, McCurry SM et al., Exercise plus behavioral management in patients with Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association*, 2003, 290: 2015-22
13.Wilcock GK et al., Memantine for agitation/aggression and psychosis in moderately severe to severe Alzheimer's disease: a pooled analysis of three studies. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2008, 69: 341-348.
14.Wurtzmann RJ et al., (eds): *Alzheimer's disease*. New York, Raven Press - 1990.
15.Braak H., Braak E., Neuropathologycal staging of Alzheimer related changes. *Acta Neuropathol.* (Berl), 1991; 82:239-259.
16.Bullock R., New drugs for Alzheimer's disease and other dementias. *Brit. J. Psychiat.*, 2002; 180, 135-139.
17.Petersen R.C., Aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's Disease., *Neurol. Clin.* 2000, 18: 789-806.
18.Sano M., Ernesto C., A controlled trial of selegiline, alpha tocopherol, or both, as treatment for Alzheimer's disease. *New England J. of Medicine,* 1997; 336, 1216-1222.

Scanned with OKEN Scanner

REACŢII ALERGICE LA MEDICAMENTE

Diana Cheaito[1], Oana Isailă[1], Dr. Andreea Balan[2], Dr. Liliana Tarţău[1]
UMF Gr.T. Popa Iaşi
[1]Disciplina de Farmacologie-Algeziologie
[2]Disciplina de Fiziopatologie

Abstract: Aim: Theoretical presentation of the different types of allergic reactions of drugs administration. Allergic reactions are uncommon and unwanted side effects of medication. A true allergic reaction to medication occurs when the immune system is activated in response to asubstance. The allergic response to innocuous antigens reflects the pathophysiological aspects of a defensive immune response whose physiological role is to protect against different drugs. Risk factors for allergy can be placed in two general categories, namely host and environmental factors. Host factors include heredity, sex, race, and age, with heredity being by far the most significant. Several different types of allergic reactions to medications can occur. In fact, fewer than 10% of adverse drug reactions are allergic. Reactions range from irritating or mild side effects such as nausea and vomiting to life-threatening anaphylaxis. Penicillin and related antibiotics are the most common cause of drug allergies. Other common allergy-causing drugs include: sulphonamides, anticonvulsants, insulin preparations (particularly animal sources of insulin), local anesthetics. Other medications known to cause severe allergic reactions include vaccines, radiocontrast media, antihypertensives. Some drug reactions are considered idiosyncratic. The treatment goal is relief of symptoms and preventing a severe reactions. Treatment may include: antihistamines to relieve mild symptoms such as rash and itching, corticosteroids applied to the skin, bronchodilators to reduce asthma-like symptoms, epinephrine by injection to treat anaphylaxis. There is no known way to prevent development of a drug allergy. If, the patient, have a known drug allergy, avoiding the medication is the best way to prevent an allergic reaction. **Keywords**: allergic reactions, drugs, immune system.

Rezumat: **Scop:** Prezentarea teoretică a diferitelor tipuri de reacţii alergice care pot apare în cursul administrării medicamentelor. Reacţiile alergice repezintă efecte secundare neobişnuite şi nedorite la o anumită medicaţie. O reacţie alergică adevărată la o medicaţie, apare atunci când sistemul imun este activat, ca răspuns la o anumită substanţă. Răspunsul alergic la contactul cu diverşi antigeni, reflectă aspecte fiziopatologice a răspunsului de apărare imună, al cărui rol fiziologic este acela de a proteja organismul, la acţiunea diferitelor medicamente. Factorii de risc pentru alergii, pot fi

Scanned with OKEN Scanner

încadrate în două categorii, care ţin de gazdă şi care ţin de factorii de mediu. Factorii ce depind de gazdă, sunt reprezentanţi de ereditate, sex, rasă, vârstă, iar ereditatea se pare că are un rol semnificativ. Sunt câteva tipuri diferite de reacţii alergice care pot apare după administrarea medicamentelor. De fapt, mai puţin de 10% din reacţiile adverse la medicamente, sunt alergice. Manifestările clinice ale reacţiilor alergice, variază de la fenomene iritative sau efecte adverse moderate, precum greţuri şi vărsături, la manifestări de tip anafilactic, care pun în pericol viaţa. Cele mai comune reacţii alergice la medicamente, sunt cele ce apar la peniciline şi antibioticele înrudite. Alte reacţii alergice frecvente sunt produse de: sulfonamide, anticonvulsivante, preparatele de insulină, anestezice locale. Sunt alte medicamente, ce pot determina reacţii alergice severe, ca de exemplu: vaccinurile, substanţele de contrast, antihipertensivele. Unele dintre reacţiile adverse la medicamente, se încadrează în grupul reacţiilor idiosincrazice. Obiectivele tratamentului, sunt reprezentate de ameliorarea simptomelor şi prevenirea producerii reacţiilor severe. Tratamentul include: antihistaminice, pentru combaterea simptomelor de intensitate medie, precum: rash-ul, edemul; medicaţia corticosteroidă aplicată pe piele; bronhodilatatoarele, pentru diminuarea simptomelor de tip asmatiform; adrenalina, injectabil, pentru combaterea reacţiei anafilactice. Nu există nici o modalitate standard de prevenire a dezvoltării manifestărilor alergice la un medicament. Dacă, pacientul are o alergie medicamentoasă cunoscută, evitarea administrării acelui medicament, reprezintă calea cea mai bună de prevenire a producerii unei reacţii alergice. **Cuvinte cheie**: reacţii alergice, medicamente, sistem imun.

1. Date generale

În cazul acestor reacţii nu există relaţia doză-răspuns. Medicamentele pot "activa" sistemul imun (SI) pe căi nedorite, reacţiile determinate reprezentând un tip aparte de reacţii adverse la medicamente.

Reacţiile alergice sunt independente de doză, pot apărea la doze foarte mici, deoarece presupun o sensibilizare prealabilă. Adevăratele alergii medicamentoase sunt responsabile pentru mai puţin de 10% din cazurile de reacţii adverse, care duc la spitalizarea pacienţilor sau pe care aceştia le dezvolta pe perioada spitalizării. (Adkinson NF, 2003) (Bope ET et al., 2005) (Lazaron J et al., 1998)

În mod obişnuit, reacţia alergică nu apare la prima utilizare a medicamentului.

În schimb, la prima sau primele ingerări ale medicamentului care provoaca reacţii alergice, organismul este sensibilizat iar sistemul imunitar va reacţiona, atunci când medicamentul va fi din nou administrat. (Descotes et al., 2000) Astfel, sistemul imunitar poate detecta medicamentul şi produce un anticorpi (IgE) faţă de medicamentul în cauză.

Scanned with OKEN Scanner

Aceşti anticorpi declanşează eliberarea de histamină, care este responsabilă pentru apariţia simptomelor reacţtiei alergice. S-a descris o predispoziţie care e probabil determinată genetic. (Grimbaldeston MA et al., 2006) (Gilfillan AM et al., 2006)

Reacţiile alergice la produse medicamente sunt un risc major în practica medicală, determinând morbiditate şi costuri medicale importante.

Antibioticele sunt pe primul loc în lista reacţiilor alergice severe. Doar penicilina provoacă aproximativ 600 de decese anual. (Lazaron J et al., 1998) (Jarvis D et al., 1997)

Alte medicamente asociate cu reacţiile alergice sunt acidul acetisalicilic şi ibuprofenul, ca de asemenea şi antihipertensivele, antiepilepticele şi insulina. (Rusznak C et al., 1998)

Manifestările clinice ale reacţiilor alergice, variază de la fenomene iritative sau efecte adverse moderate, precum greţuri şi vărsături, la manifestări de tip anafilactic, care pun în pericol viaţa. (Bachner BS et al., 1991)

2. Mecanismele reacţiilor alergice

Reacţiile alergice sunt rezultatul unei sensibilităţi excesive la substanţe care în mod normal sunt inofensive.

Mecanismul de producere a acestor reacţii este unul imun, necesitând iniţial o sensibilizare (inducerea unui răspuns imun specific, prin formare de anticorpi specifici sau limfocite T sensibilizate sau ambele). (Gimbaldeston MA et al., 2006) (Rank MA et al., 2007)

Sunt descrise mecanisme diferite de producere:

2.1. Reacţii alergice tip I

Aceste manifestări sunt reacţii alergice "acute", imediate, mediate de IgE, incluzând: anafilaxia, urticaria şi angioedemul. IgE se fixează pe mastocitele tisulare şi bazofilele circulante. (Tang AN, 2003)

Substanţele care pot determina acest tip de reacţie sunt reprezentate de:

-Antibiotice: Penicilinele, Streptomicina, Neomicina, Gentamicina, Kanamicina, Eritromicina, Lincosamidele, Novobiocina.
-Hormoni: Insulina, Hormonul de creştere.
-Barbiturice
-Compuşi cu arsen
-Compuşi cu mercur
-Neuroleptice: Clorpromazina.
-Hidantoine
-Compuşi cu iod

Scanned with OKEN Scanner

-Compuşi cu brom
-Antitiroidiene de sinteză: Metiltiouracil, Carbimazol.
-Sulfonamide. (Galli SJ, 2000) ((Bope ET et al., 2005) (Kay AB, 2007) (Padovan et al., 1999) (Wood RA, 1997)

3.2. Reacţii alergice tip II

Sunt reacţii imunologice complement- dependente şi, prin urmare, implică participarea unor anticorpi de tipul IgG sau IgM.

Anticorpii se fixează pe celulele circulante ale sângelui, determinând liza complement- dependentă. Alergia la Insulină poate fi mediată şi de Ac tip IgG.

Unele medicamente pot induce sindroame autoimune, de exemplu:

-lupus eritematos sistemic (Hidralazina, Procainamida, Clorpromazina, beta- blocantele, Fenitoinul, HIN, D-penicilamina);
-anemie hemolitică autoimună (Metildopa, L-Dopa, Acidul mefenamic);
-miastenie (Trimetadiona, D-penicilamina);
-purpură trombocitopenică (Chinidina). (Grammer LC, 2007) (Holgate ST, 1998) (Alecu M et al., 2002) (Middleton E et al., 1998)

3.3. Reacţii alergice tip III

Aceste manifestări reprezintă reacţii la medicamente, exemplificate prin boala serului, care implică complexe imune conţinând IgG sau IgM şi vasculite multisistemice complement-dependente. (Descotes et al., 2000)

Manifestările clinice ale bolii serului cuprind: erupţii cutanate urticariene, artralgii sau artrite, limfadenopatii şi febră. Reacţiile sistemice apar după 6-12 zile, de obicei după ce medicamentul implicat a fost eliminat.

De asemenea, medicamentele pot induce vasculite imune, cum ar fi eritemul multiform. (Mygind N et al., 1996) (Segal et al., 2007)

Sindromul Stevens Johnson este cea mai severă formă de manifestare a reacţiilor imunologice de tip III şi include: eritem multiform, artrite, nefrite, leziuni ale SNC şi miocardite. Acest sindrom este determinat cel mai frecvent de sulfonamidele chimioterapice, diureticele de ansă (Furosemide), diureticele tiazidice (Hidroclorotiazida), iar dintre inhibitorii de enzime de conversie a Angiotensinei II, Captopril. (Grammar LC, 2007)

Substanţele care pot determina reacţii imunologice de tip III sunt: sulfonamidele, penicilinele, thiouracilul, anticonvulsivantele, iodurile, Captopril. (Kay AB, 2007) (Galli SJ, 2000)

Scanned with OKEN Scanner

3.4. Reacţii alergice tip IV

Reacţiile mediate celular, care apar în timpul administrării locale a medicamentelor (de exemplu, dermatitele de contact).

Multe medicamente pot determina reacţii pseudoalergice. Astfel, ele pot induce eliberarea de mediatori ai anafilaxiei din mastocite sau bazofilele circulante, prin mecanisme neimunologice. Deşi nu este implicată producţia de IgE, simptomele anafilaxiei şi reacţiile anafilactoide sunt identice. (Holgate ST, 1998) (Rusznak C et al., 1998)

Substanţele active care pot determina reacţii pseudoalergice sunt reprezentate de: substanţele de contrast iodate, în special formele ionice, acidul acetilsalicilic şi alte antiinflamatoare nesteroidiene, curara şi derivaţii săi, analgezicele opioide, unele anestezice locale. (Adkinson NF, 2003)

Cauzele datorită cărora aceste reacţii pseudoalergice (cum ar fi: urticaria neimunologică şi reacţiile anafilactoide), se manifestă numai la o parte a populaţiei, sunt necunoscute.

Au fost elaborate strategii pentru siguranţa administrării medicamentelor care determină reacţii pseudoalergice. Astfel, este foarte important, de exemplu, pretratamentul cu antihistaminice anti-H_1 şi anti-H_2 şi cu GCS, la pacienţii care reacţionează la substanţele de contrast iodate.

De asemenea, se evită administrarea de acid acetilsalicilic sau de alte antiinflamatoare nesteroidiene, la pacienţii susceptibili. Unii autori recomandă chiar desensibilizarea orală la acid acetilsalicilic. (Lupuşoru CE, 1998)

4. Factorii predispozanţi ai reacţiilor alergice la medicamente

Există o multitudine de factori predispozanţi ai reacţiilor alergice la medicamente:

4.1. factori dependenţi de pacienţi

- antecedente de efecte adverse de sensibilizare la acel medicament sau la unul cu structură chimică înrudită;
- factori genetici (de exemplu persoane lent acetilatoare);
- prezenţa unor inflamaţii;
- imunosupresie (de exemplu în anumite boli: SIDA, în cursul terapiei cu unele medicamente: corticosteroizi);
- calea de administrare (în ordine descrescătoare: topic, subcutan, intramuscular, intravenos, oral)
- vârsta (de obicei sunt mai frecvente la adult), sexul (feminin).

  De remarcat este faptul că unele reacţii adverse induse de medicamente sunt mult mai rare la copii şi pacienţii în vârstă, probabil datorită imaturităţii sistemului imun la copil, respectiv

Scanned with OKEN Scanner

deprecierii raspunsului imun normal, la pacientul cu vârsta peste 65 de ani. (De Swert Lf, 1999) (Kay AB, 2007) (Rank MA et al., 2007)

4.2. factori dependenți de medicament

- clasa din care face parte şi structura chimică;
- reactivitatea cu proteinele;
- reactivitatea încrucişată;
- frecvența administrării medicamentului;
- doza de medicament şi durata tratamentului. (De Swert LF, 1999) (Holgate ST, 1998) (Rusznak C et al., 1998)

5. Reacții alergice încrucişate ale medicamentelor

Pacientii alergici la un medicament pot reacționa şi la alte medicamente ce farmacologic au o activitate diferită de a medicamentului incriminat, însă care de fapt apartin aceluiasi grup structural chimic (fenomenul purtând denumirea de cross-reactivitate sau alergie încrucişată).

Următoarele grupuri de substanță, dependent de structura chimică asemănătoare pot determina reacții alergice încrucişate:

- grupul para: sulfonamide, sulfoniluree, derivați procaină, fenotiazine, acetilanilidă, esteri ai acidului para-aminobenzoic;
- sulfonamidă: derivații de sulfoniluree, anumite diuretice (tiazide, furosemid), inhibitori de anhidrază carbonică (acetazolamida), disulfiram, anestezice locale cu grupare p-aminofenil;
- antibiotice β-lactamice: ampicilină, amoxicilină, cefalosporine, carbenicilină, penicilină şi compuşii de sinteză;
- antibiotice dezoxistreptaminice: neomicină, bacitracină, streptomicină, dihidrostreptomicină; mai rar kanamicină, gentamicină;
- procaina: benzocaina, tetracaina, procainamida (novocaina);
- etilendiamina: prometacina, antazolina, aminofilina;
- grupul tiazina: diverse fenotiazine, antihistaminice şi diuretice (diazoxid);
- grupul terpen: plasturi, produse de cauciuc, parfumuri, utilizat în compoziția siropurilor de tuse şi a unguentelor. (Rank MA et al., 2007) (Grammer LC, 2007) (Kay AB, 2007)

Obiectivele tratamentului, sunt reprezentate de ameliorarea simptomelor şi prevenirea producerii reacțiilor severe.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul include: antihistaminice, pentru combaterea simptomelor de intensitate medie, precum: rash-ul, edemul; medicaţia corticosteroidă aplicată pe piele; bronhodilatatoarele, pentru diminuarea simptomelor de tip asmatiform; adrenalina, injectabil, pentru combaterea reacţiei anafilactice. (Patterson R et al., 2002)

Nu există nici o modalitate standard de prevenire a dezvoltării manifestărilor alergice la un medicament. Dacă, pacientul are o alergie medicamentoasă cunoscută, evitarea administrării acelui medicament, reprezintă calea cea mai bună de prevenire a producerii unei reacţii alergice.

Adevăratele alergii medicamentoase sunt responsabile pentru mai puţin de 10% din cazurile de reacţii adverse care duc la spitalizarea pacienţilor sau pe care aceştia le dezvoltă pe perioada spitalizării.

Întrucât alergiile medicamentoase sunt severe şi necesită tratament antialergic, este important să se facă distincţia între alergiile medicamentoase şi celelalte reacţii adverse.

Bibliografie selectivă:

1. Adkinson NF Jr. Drug Allergy. In Adkinson NF Jr., Yunginger JW, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST, eds. *Middleton's Allergy: Principles and Practice*. 6th ed. Philadelphia, Pa; Mosby Elsevier; 2003: chap 92.
2. Bochner BS, Lichtenstein LM. Anaphylaxis. .*N Engl. J. Med.*, 1991; 324:1785.
3. Bope ET, Rakel RE., *Conn's Current Therapy,* 2005. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Company. pp. 880.
4. De Swert LF, Risk factors for allergy. *Eur. J. Pediatr.* 1999, 158 (2): 89–94.
5. Descotes et al., Responses of the Immune System to Injury, *Toxicol. Pathol.,* 2000; 28:479-481.
6. Galli SJ, Allergy. *Curr. Biol.*, 2000, 10 (3): R93–5.
7. Gilfillan AM, Tkaczyk C., Integrated signalling pathways for mast-cell activation. *Nat. Rev. Immunol,* 2006,. **6** (3): 218–30.
8. Grammer LC., Drug Allergy. In: Goldman L, Ausiello D, eds. *Cecil Medicine*. 23rd ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2007: chap 275.
9. Grimbaldeston MA, Metz M, Yu M, Tsai M, Galli SJ, Effector and potential immunoregulatory roles of mast cells in IgE-associated acquired immune responses. *Curr. Opin. Immunol.*, 2006, 18 (6): 751–60.
10. Holgate ST, Asthma and allergy--disorders of civilization? *QJM*, 1998, 91 (3): 171–84.
11. Jarvis D, Burney P., Epidemiology of atopy and atopic disease In: Kay AB (ed) *Allergy and allergic diseases*, 1997, vol 2. Blackwell Science London, pp 1208–1224.

Scanned with OKEN Scanner

12.Katzung B.G., Basic & Clinical Pharmacology, 10th Edition, Lange Medical Books; McGraw-Hill, Stamford, Connecticut, SUA, 2007.
13.Kay AB., Overview of 'allergy and allergic diseases: with a view to the future. *Br. Med. Bull.*, 2007, 56 (4): 843–64.
14.Lazarou J. et al. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. *JAMA*. 1998; 279(15):1200-1205.
15.Padovan et al., Antigen-Dependent and -Independent IFN-{gamma} Modulation by Penicillins, *J. Immunol.* 1999;162:1171-1177.
16.Rang H.P., Dale M.M., Ritter J.M., Pharmacology, 6th Edition, Williams&Wilkins, Baltimore, Maryland, 2007.
17.Rank MA, Li JT, Allergen immunotherapy. *Mayo Clin., 2007, Proc.* 82 (9): 1119–23.
18.Rusznak C, Davies RJ., ABC of allergies. Diagnosing allergy. *BMJ*, 1998, 316 (7132): 686–9.
19.Segal et al., Cutaneous Reactions to Drugs in Children, *Pediatrics* 2007; 120.
20.Tang AW, A practical guide to anaphylaxis. *Am. Fam. Physician*, 2003, 68 (7): 1325–32.
21.Wood RA. Anaphylaxis in children. *Patient Care*. 1997; 31(13):161.
22.Alecu M., Alecu S. Reacţii alergice la medicamente. Ed. Med., Bucureşti, 2002.
23.Middleton E. et al., *Allergy, principles and practice*, 5th ed., Mosby Year Book, 1998.
24.Patterson R. et al., *Allergenic diseases diagnostic and management*, 5th ed., Lippincott Raven, Philadelphia, New York, 2002.
25.Mygind N., Dahl R., Pedersen S. et al., *Essential Allergy*, 2nd ed., Blackwell Science, 1996.

Scanned with OKEN Scanner

EFECTE ADVERSE LA MEDICAMENTE: MUTAGENEZA ŞI CARCINOGENEZA

Oana Isailă[1], Diana Cheaito[1], Dr. Raoul Vasile Lupuşoru[2], Dr. Liliana Tarţău[1]
UMF Gr.T. Popa Iaşi
[1]Disciplina de Farmacologie-Algeziologie
[2]Disciplina de Fiziopatologie

Abstract: **Aim:** Theoretical presentation of some advers effects of drugs use: mutagenesis, carcinogenesis and teratogenesis. Mutagens are agents that cause mutations. Mutagens induce DNA damage that either kills cells or, when misrepaired, produces abnormal sequences that will be passed on to daughter cells. These actions, in turn, induce birth defects by injuring developing organs or by initiating mosaicism that disorganizes growth and differentiation. Iatrogenic carcinogenesis means the induction of cancer (including carcinomas and other malignant neoplasms) by medical treatment. Some drugs have been now identified to be carcinogenic not only in experimental animals but also in man. This carcinogenic effect is not due to the immunosuppressive properties of these substances but is directly related to their physicochemical properties. The detection of a carcinogenic effects of a drug is very problematic because the induction time of a drug-induced carcinoma usually takes many years or even decades. Carcinogens are classified as genotoxic or epigenetic. Genotoxic carcinogens act directly on the DNA in human cells, in effect producing abnormal cells. Almost all identified drug carcinogens, however, fall into the second category, the epigenetic carcinogens. These substances encourage the proliferation of latent tumor cells in a tissue or organ. Very few drugs that are suspected of causing cancer in humans are used in contemporary medical practice. Those that are, however, fall into two significant categories: alkylating agents that are used to treat cancer and hormonal medication (birth control pills and other hormone preparations). **Keywords**: mutagenesis, carcinogenesis, drugs.

Rezumat: **Scop:** Prezentarea teoretică a unor efecte adverse ale administrării medicamentelor: mutageneza, carcinogeneza, teratogeneza. Mutagenii sunt agenţi care cauzează mutaţii. Mutagenii induc alterări ale ADN-ului, ceea ce are ca rezultat fie distrugerea celulelor sau în condiţiile unei reparări defectuoase, se formează secvenţe anormale, ce vor fi transmise în celulele fiice. Aceste procese vor induce în consecinţă, defecte la naştere, prin afectarea dezvoltării organelor, care vor iniţia dezorganizarea creşterii şi diferenţierii. Carcinogeneza iatrogenă semnifică inducerea

Scanned with OKEN Scanner

cancerului (inclusiv carcinoame şi alte tumori maligne) în urma unui tratamentul medicamentos. Au fost identificate recent câteva medicamente care au efect carcinogenetic, nu doar experimental pe animale, dar şi la om. Acest efect carcinogenetic nu este determinat de proprietăţile imunosupresive ale acestor substanţe, ci este direct în legătură cu proprietăţile lor fizicochimice. Detectarea efectelor carcinogenetice ale unui medicament este foarte problematică, deoarece perioada de inducere a carcinomului, determinat de către medicament, este de câţiva ani, chiar zeci de ani. Substanţele carcinogenetice se clasifică în genotoxice sau epigenetice. Carcinogeneticele genotoxice acţionează direct asupra ADN-ului celulelor umane, determinând apariţia unor celule anormale. Cele mai multe dintre medicamentele identificate a fi carcinogenetice, aparţin celei de a doua categorie a carcinogeneticelor epigenetice. Aceste substanţe facilitează proliferarea celulelor tumorale latente, de la nivelul ţesuturilor şi organelor. Doar un număr foarte mic de medicamente care se folosesc în prezent în practica medicală sunt incriminate a cauza cancer. Acestea se încadrează în două mari categorii: agenţii alkilanţi şi medicaţia hormonală (contraceptive şi alte preparate hormonale). **Cuvinte cheie**: mutageneza, carcinogeneză, medicamente.

1. Mutageneza

Mutaţiile sunt modificări ale materialului genetic din celula animală, a căror urmare este modificarea constituţiei ereditare. Dacă modificarea genotipului este compatibilă cu supravieţuirea, ea se va transmite ereditar.

Mutagenii sunt agenţi care cauzează mutaţii. Mutagenii induc alterări ale ADN-ului, ceea ce are ca rezultat fie distrugerea celulelor sau în condiţiile unei reparări defectuoase, se formează secvenţe anormale, ce vor fi transmise în celulele fiice. Aceste procese vor induce în consecinţă, defecte la naştere, prin afectarea dezvoltării organelor, care vor iniţia dezorganizarea creşterii şi diferenţierii. (Ingelman-Sundberg M., 2001)

Mutaţiile pot fi produse:

- spontan, prin mecanisme necunoscute;
- cu radiaţii ionizante;
- cu agenţi chimici (mutageni). (Hardman JG et al., 1996)

Mutaţiile sunt greu de observat la om, fiindcă nu îi afectează pe purtător şi se manifestă numai dacă acesta are descendenţi.

Dacă mutaţiile au caracter recesiv, ele se pot manifesta abia peste multe generaţii, când întâmplarea face să se întâlnească doi gameţi heterozigoţi în raport cu aceeaşi alelă recesivă. (Ingelman-Sundberg M., 2001)

Se apreciază că aproximativ 33% din populaţie prezintă o mutaţie nouă, ce nu poate fi găsită la nici unul dintre părinţi.

Scanned with OKEN Scanner

O parte dintre mutaţii sunt reparate şi lanţurile ADN aduse la forma iniţială, de către mecanisme reparatoare celulare. (Nebeker JR et al., 2004)

Între substanţele mutagene se pot enumera:

- alchilanţii şi antimetaboliţii folosiţi în terapia cancerului;
- nitriţii anorganici utilizaţi pentru conservarea cărnii: mutagenicitatea nitriţilor organici folosiţi în terapia anginei pectorale este discutabilă (nu a fost demonstrată);
- alcoolul etilic şi nicotina (acţiune mutagenă demonstrată experimental). (World Health Organization, 1899) (Hardman JG et al., 1996) (Ingelman-Sundberg M., 2001)

2. Carcinogeneza

Cancerogeneza este un proces multistadial şi de lungă durată, constand în transformarea unei celule normale în celula malignă. Are două etape distincte: iniţierea şi promoţia.

În cancerul indus chimic se deosebesc două faze:

- iniţierea: o modificare celulară ireversibilă, necesară, dar nu suficientă pentru a produce cancerul; unele substanţe, cum ar fi Uretanul, produc numai iniţierea;
- promovarea: substanţele promotoare singure nu produc cancer, dar îl produc acolo unde iniţierea a fost efectuată în prealabil (de ex, uleiul de croton). (Schmahl D., 2004) (Lima BS et al., 2002)

2.1. Etapa de iniţiere a carcinogenezei

În această primă etapă se produce o alterare a genomului celular sub acţiunea unor factori genotoxici — factori cancerigeni. Mutaţia somatică indusă de aceşti factori poate fi reproductibilă şi susceptibilă să modifice comportamentul proliferativ al celulelor respective sau poate să fie letală pentru celula somatică. Acţiunea factorilor cancerigeni este de lungă durată şi în final poate să apară celula „iniţiată" malign.

2.2. Etapa de promoţiei a carcinogenezei

Iniţierea unei celule somatice în procesul de cancerogeneză şi transformarea ei în celulă malignă în urma acţiunii factorilor care alterează informaţia genetică este urmată de proliferare malignă în prezenţa unor factori favorizanţi ai cancerizării. Acţiunea factorilor favorizanţi ai cancerogenezei defineşte a doua etapă a cancerizării — promoţia.

Scanned with OKEN Scanner

Agenţii promotori ai cancerogenezei sunt definiţi experimental ca acei factori care acţionând asupra celulelor iniţiate în urma acţiunii unui agent iniţiator favorizează sau forţează cancerizarea. (Jacobs A et al., 2004)

Agenţii iniţiatori ai cancerogenezei nu pot induce apariţia tumorii maligne decât în prezenţa agenţilor promotori cunoscuţi şi sub numele de agenţi cancerigeni. Promotorii alterează procesele normale de creştere acţionând prin mecanisme similare factorilor de creştere sau hormonilor. Agenţii cancerigeni promotori pot acţiona şi asupra materialului genetic prin acţiunea indirectă a radicalilor activi de oxigen. (Schmahl D, 2004)

Carcinogeneza este considerată în prezent un proces multifactorial care implică un complex de factori.

Carcinogeneza iatrogenă semnifică inducerea cancerului (inclusiv carcinoame şi alte tumori maligne) în urma unui tratamentul medicamentos. Au fost identificate recent câteva medicamente care au efect carcinogenetic, nu doar experimental pe animale, dar şi la om. Acest efect carcinogenetic nu este determinat de proprietăţile imunosupresive ale acestor substanţe, ci este direct în legătură cu proprietăţile lor fizicochimice. (Hardman JG et al., 1996) (Nebeker JR et al., 2004)

Acţiunea substanţelor chimice cancerigene produce asupra cromozomilor leziuni similare virusurilor şi radiaţiilor ionozante şi ultraviolete. Pentru a deveni cancerigene substanţele chimice suferă o activare prealabilă, ce are loc în cursul metabolizării. Reactanţii electrofilici rezultati se leagă covalent de ADN-ul celular producând leziuniradiomimetice: se formează aducţi cancerigen - ADN care duc la mutaţii şi cancerogeneză. (Schmahl D, 2004)

Substanţele reactive (electrofilice) capabile să reacţioneze cu ADN-ul celular sunt variate de la radicalii liberi de oxigen eliberaţi de macrofage în procesele inflamatorii până la agenţii alchilanţi. (Jacobs A et al., 2004)

Identificarea leziunilor ADN sau a expresiei lor citogenetice pot aprecia riscul cancerigen al diferitelor substanţe chimice. Detectarea efectelor carcinogenetice ale unui medicament este foarte problematică, deoarece perioada de inducere a carcinomului, determinat de către medicament, este de câţiva ani, chiar zeci de ani. (Nebeker JR et al., 2004)

Substanţele carcinogenetice se clasifică în genotoxice sau epigenetice.

Carcinogeneticele genotoxice acţionează direct asupra ADN-ului celulelor umane, determinând apariţia unor celule anormale. Cele mai multe dintre medicamentele identificate a fi carcinogenetice, aparţin celei de a doua categorie a carcinogeneticelor epigenetice. Aceste substanţe facilitează proliferarea celulelor tumorale latente, de la nivelul ţesuturilor şi organelor. (Jacobs A et al., 2004) (Graham MA et al., 1991)

Scanned with OKEN Scanner

Doar un număr foarte mic de medicamente care se folosesc în prezent în practica medicală sunt incriminate a cauza cancer. Acestea se încadrează în două mari categorii: agenţii alkilanţi şi medicaţia hormonală (contraceptive şi alte preparate hormonale). (Hanks GW et al., 1992)

Factorii cancerigeni sunt reprezentaţi de:

- radiaţiile ionizante;
- unele virusuri;
- agenţi chimici:
- hidrocarburile policiclice (de exemplu 3,4-benzpirenul);
- amine aromatice (de exemplu orto-aminonaftol, 2-naftil-hidroxilamina ce rezultă din metabolizarea 2-naftilaminei folosită în industria coloranţilor);
- coloranţi azoici (de exemplu dimetilaminoazobenzenul);
- nitrosaminele;
- uretanul;
- substanţe alchilante şi arilante, etc. (Binetti R et al., 2003) (Lima BS et al., 2002)

Cancerul (neoplazia) este o proliferare celulară neîngrădită şi metastazantă, a unor celule somatice ce au suferit transformări caracteristice numite de tip malign, proliferare ce nu mai poate fi controlată de mecanismele ce limitează creşterea şi diviziunea în ţesuturile diferenţiate. (Hanks GW et al., 1992) Cancerizarea poate fi urmarea unei mutaţii somatice, deoarece agenţii mutageni au şi acţiune cancerigenă, tot astfel după cum multe substanţe cancerigene au şi acţiune mutagenă. Cancerigenele pot avea şi acţiune teratogenă. (National Cancer Institute, 2000)

În legătură cu mecanismul de acţiune al substanţelor cancerigene, există mai multe ipoteze:

- legarea covalentă la ADN;
- alchilarea sau arilarea constituienţilor celulari;
- deleţii cromosomiale – în momentul cancerizării, celula încetează să mai fabrice unele dintre proteinele pe care le producea normal; de aici, apare ipoteza că unele cancerigene ar acţiona prin împiedicarea funcţiei sau producerii moleculelor cu rol de represori şi derepresori ai transcripţiei codului genetic. (Graham MA et al., 1991) (Jacobs A et al., 2004)

Locul de acţiune al substanţelor cancerigene este diferit:

- la locul de aplicare al substanţelor, pe piele (de exemplu producerea de epitelioame – la aplicare pe piele, şi de sarcoame – la injectarea s.c.);

Scanned with OKEN Scanner

- cancerigene ce acționează pe anumite organe sau sisteme, indiferent de calea de administrare (de exemplu 3-metil-colantrenul, amestecat în dieta şobolanilor, produce cancer mamar). (Schmahl D, 2004) (Lima BS et al., 2002)

Tumorile pot fi produse de cancerigenul administrat sau de metaboliții lui.

Diferențele de specie şi rasă în susceptibilitatea la unele cancerigene sunt datorate capacității diferite de metabolizare, inactivare şi eliminare. (National Cancer Institute, 2000)

Un alt factor îl reprezintă constituția genetică: unele forme de cancer apar mai frecvent în anumite familii; la gemenii monozigoţi se întâlnesc mai frecvent cancere de acelaşi tip, decât la ceilalți frați. (Graham MA et al., 1991)

Hormonii necesari troficității unui organ pot stimula şi creşterea tumorilor organului respectiv (de exemplu Testosteronul stimulează cancerul de prostată); o stimulare hormonală prelungită poate duce la cancerizarea organului țintă (de exemplu stimularea prelungită a tiroidei, prin hormonul tireotrop). (Jacobs A et al., 2004)

Există hidrocarburi cancerigene ce produc atât inițierea, cât şi promovarea. (National Cancer Institute, 2000)

3. Acțiunea carcinogenetică a substanțelor existente în alimente

În prezent se pune în discuție posibilitatea existenței unei corelații între apariția diverselor forme de cancer şi o serie de substanțe existente în alimente (aditivi, amelioratori).

S-a descoperit efectul hepatocarcinogen al p.DAB, un colorant al margarinei "galben de unt". (Mota M., 2005)

Substanțele indulcitoare, precum zaharina şi-a demonstrat efectul de producere de tumori ale vezicii urinare sau tumori cu alte localizări, numai în condiții experimentale, cu folosirea unor doze mari în alimentație. Se pare însă că acțiunea carcinogenetică constatată, s-ar datora nu zaharinei înseşi, ci unui contaminant. Utilizată în doze mai rezonabile, efectul cancerigen este foarte redus sau inexistent, neexistand argumente pentru a o interzice pacienților cu diabet zaharat sau obezitate. (Schmahl D, 2004)

Ciclamantul, în condiții experimentale, la şobolani, determina producerea de tumori vezicale. Utilizată în doze admisibile, temporare, nu are efect carcinogenetic.

Scanned with OKEN Scanner

Clorura de vinil: este utilizată la fabricarea maselor plastice, fiind folosită la ambalarea unor sortimente de brânză şi carne. Produce angiosacroame hepatice şi alte tumori hepato-biliare la subiecţii expuşi profesional, la care riscul de a dezvolta aceste tumori este de 400 de ori mai mare, faţă de populaţia generală. De asemenea se ştie că acest contaminant poate trece în produsul ambalat, trecere care este condiţionată de cantitatea de monomer şi de durata de păstrare. (Mota M., 2005)

Pesticidele sunt larg răspândite în apa, sol, aer, plante, produse alimentare. Experimental, la animale de experientă s-a constatat că pot produce tumori, în special hepatice. Nu există argumente pentru rolul potenţial carcinogenetic la om, probabil datorită nivelului mai mic de contaminare a plantelor. (Lima BS et al., 2002)

Substantele hormonale, provenite din aditivele administrate în hrana animalelor în scop stimulator al creşterii producţiei de carne. La animalele de experientă, s-a observat producerea de carcinoame vaginale, la fiicele mamelor tratate cu doze mari de dietilstilbestrol. (Jacobs A et al., 2004)

Uleiurile minerale utilizate pentru lubrefierea instalaţiilor din industria alimentară, pot avea de asemenea risc carcinogenetic. (Mota M., 2005)

Bibliografie selectivă

4.***National Cancer Institute, Substance Abuse Disorder and Supportive Care. Bethesda, MD: *Office of Cancer Communications*, 2000.

5.***World Health Organization, Alcohol drink-ing—IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon, France: World Health Organization Internat. *Agency for Research on Cancer*, 1988, vol. 44.

6.Binetti R., Costamange FM, Classifications for Carcinogenesis of Antitumoral Drugs, *J. Exp. Clin. Cancer Res.*, 2003, Vol.22; No.4; pp. 651-672.

7.Graham MA, Riley RJ, Kerr DJ., Drug metabolism in carcinogenesis and cancer chemotherapy, *Pharmacol Ther.* 1991; 51(2):275-89.

8.Hanks G.W., & Justins D.M, Cancer pain: Management. *Lancet*, 1992, 339 (8800), 1031-1036.

9.Hardman J.G., & Limbird L.E. (Eds.), Goodman and Gilman's The *Pharmacological Basis of Therapeutics*, 1996, 9th ed. New York: McGraw-Hill.

10.Ingelman-Sundberg M., Genetic susceptibility to adverse effects of drugs and environmental toxicants: The role of the CYP family of enzymes, Mutation Research, *Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, Volume 482, Issues 1-2, 1 October 2001, Pages 11-19.

Scanned with OKEN Scanner

11.Jacobs A, Jacobson-Kram D., Human Carcinogenic Risk Evaluation, Part III: Assessing Cancer Hazard and Risk in Human Drug Development *Toxicological Sciences*, 2004, 81(2):260-262.
12.Lima B.S., and Van der Laan J.W. Mechanisms of nongenotoxic carcinogenesis and assessment of the human hazard. *Regul. Toxicol. Pharmacol*. 2000, 32, 135–143.
13.Mota M., *Alimentația omului sănătos şi bolnav*, Editura Academiei, 2005
14.Nebeker JR, Barach P, Samore MH, Clarifying adverse drug events: a clinician's guide to terminology, documentation, and reporting. *Ann. Intern. Med.*, 2004, 140 (10): 795–801.
15.Schmähl D., Carcinogenic action of anticancer drugs with special reference to immunosuppression, *Cancer,* 2006, Vol. 40 Issue S4, pp. 1927 – 1929.

Scanned with OKEN Scanner

INTOXICAȚIA CU ACID ACETISALICILIC

***Mircea Stoleriu*[1], *Cosmina Mărgineanu*[1],**
***Dr. Magdalena Cuciureanu*[2], *Dr. Liliana Tarțău*[1]**
UMF Gr.T. Popa Iași
[1]Disciplina de Farmacologie-Algeziologie
[2]Disciplina de Farmacologie, Facultatea de Medicină Dentară

Abstract: Aim: Theoretical presentation of the clinical manifestations and the therapeutic modalities in acute acetylsalicilic acid (Aspirin) poisoning. Aspirin is no longer the most common cause of accidental poisoning. Accidental poisonings usually affect children. Acute ingestion of mare than 150 mg/kg can cause severe toxicity. Salicylates impair cellular respiration by uncoupling oxidative phosphorylation. They stimulate respiratory centers in the medulla, producing primary respiratory alkalosis, which is often unrecognized in young children. Salicylates simultaneously and independently produce primary metabolic acidosis. Aspirin poisoning signs and symptoms can range from minor to severe. The first symptoms of rapid aspirin poisoning are usually nausea and vomiting followed by rapid breathing, sweating, and sometimes fever. If poisoning is severe, the patient can develop headache, drowsiness, confusion, seizures, difficulty breathing. and finaly coma. The diagnose will be based by determination of the amount of salicylate, the active ingredient in aspirin, in blood. Measurement of the blood pH and the level of carbon dioxide or bicarbonate in the blood also can help determine the severity of poisoning. The treatment of aspirin poisoning has three objectives: to prevent further absorption of aspirin into the body; to correct dehydration and acid-base abnormalities; to reduce the amount of salicylate within the body. Gastric lavage may be beneficial, unless contraindicated, up to 60 minutes after salicylate ingestion. Activated charcoal reduces aspirin absorption. Hemodialysis may be required to enhance salicylate elimination in patients with severe neurologic impairment, renal or respiratory insufficiency. **Keywords:** Aspirin, poisoning, salicylates.

Rezumat: Scop: Prezentarea teoretică a manifestărilor clinice şi a modalităților de terapie în intoxicația acută cu acid acetilsalicilic (Aspirină). Aspirina reprezintă medicamentul cu care se produc cel mai frecvent intoxicații accidentale, mai ales la copii. Ingestia acută a unei doze de acid acetilsalicilic peste 150mg/kg, poate cauza toxicitate severă. Salicilații

Scanned with OKEN Scanner

afectează respiraţia celulară prin interferarea fosforilării oxidative. Ei stimulează centrii respiratori, producând alcaloză respiratorie primară, care deseori este trecută cu vederea la copiii mici. Simultan şi independent, salicilaţii produc acidoză metabolică primară. Semnele şi simptomele intoxicaţiei cu aspirină variază de la minore la severe. Primele simptome sunt reprezentate în mod obişnuit de greţuri şi vărsături, urmate de respiraţie superficială şi frecventă, transpiraţie şi uneori febră. Dacă intoxicaţia este severă, pacientul poate prezenta cefalee, somnolenţă, confuzie, convulsii, dificultăţi de respiraţie şi în final comă. Diagnosticul va fi bazat pe determinarea cantităţii de salicilat, ingredientul activ din componenţa aspirinei, în sânge. Măsurarea pH-ului sângelui şi a nivelului sangvin de dioxid de carbon sau bicarbonat, poate contribui la determinarea severităţii intoxicaţiei. Tratamentul intoxicaţiei cu aspirină are trei obiective: prevenirea absorbţiei ulterioare a aspirinei în organism, corectarea deshidratării şi a perturbărilor acido-bazice, reducerea cantităţii de salicilat din sânge. Spălătura gastrică poate fi benefică, dar este contraindicată a se practica, dacă de la intoxicaţie au trecut mai mult de 60 minute. Cărbunele activat reduce absorbţia aspirinei. Hemodializa este necesară pentru creşterea eliminării de salicilaţi, la pacienţii cu perturbări neurologice severe, cu insuficienţă renală sau respiratorie. **Cuvinte cheie:** Aspirină, intoxicaţie, salicilaţi.

1. Date generale

Acidul acetilsalicilic (aspirina), este esterul acidului acetic cu acidul salicilic. În funcţie de doză are efect analgezic, antipiretic şi antiinflamator prin inhibarea sintezei prostaglandinelor.

De asemenea împiedică agregarea plachetară şi prelungeşte timpul de sângerare (prin inactivarea ciclooxigenazei plachetare – responsabilă de sinteza tromboxanilor şi inactivarea ciclooxigenazei celulelor endoteliului vascular responsabilă de formarea prostaciclinei cu proprietăţi antiagregante).(Gilman AG, 1980) (Katzung BG, 2007)

Se absoarbe bine în tubul digestiv (creşterea pH^{lui} sucului gastric măreşte solubilitatea medicamentului şi îi uşurează absorbţia).

Este hidrolizat în mică parte în mucoasa intestinală şi la primul pasaj hepatic, ajungând în sânge în formă nemodificată. Hidroliza continuă în plasmă şi în ficat astfel încât proporţia salicilatului creşte repede. (Katzung BG, 2007) Salicilaţii trec lent prin bariera hematoencefalică şi repede prin bariera placentară.

Acidoza favorizează difuziunea în creier şi în alte ţesuturi, crescând riscul toxic (creşte proporţia formei neionizate hiposolubile). Alcaloza măreşte proporţia formei ionizate neliposolubile, favorizând reţinerea în lichidul extracelular. (Gabow PA et al., 1978) (Rang&Dale, 2007)

Scanned with OKEN Scanner

Eliminarea renală se face prin filtrare glomerulară şi secreţie tubulară. În urină se elimină acidul saliciluric, glucuronizi şi salicilat. Proporţia de salicilat nemodificat eliminată prin urină, creşte cu doza. (Proudfoot AT, 1983)

2. Intoxicaţia acută cu acid acetilsalicilic

Intoxicaţiile accidentale ocupă un loc important între cazurile de mortalitate, practic în toate ţările lumii, inclusiv în cele cu un standard ridicat de civilizaţie. În practica pediatrică, cele mai frecvente intoxicaţii acute sunt determinate de ingestia de aspirină (acid acetilsalicilic) şi de paracetamol (acetaminofen).

Copiii mici au riscul cel mai mare de a face intoxicaţii datorită curiozităţii lor naturale. Aproximativ jumătate dintre intoxicaţii se produc la copii sub 6 ani, dintre care majoritatea apar la vârsta de 1 până la 4 ani. (Chan TY et al, 1995) (Davis JE et al., 2007)

Intoxicaţia cu acid acetilsalicilic se produce cel mai frecvent accidental prin ingestie, mai ales la copii, care nu sunt supravegheaţi (datorită existenţei formelor de condiţionare dulci şi cu diferite arome), dar există menţionate în literatură şi alte căi de producere a intoxicaţiei (de exemplu cutantă, după unguent cu acid acetilsalicilic) (Chiaretti A. Et al., 1997).

Salicilaţii afectează respiraţia celulară prin interferarea fosforilării oxidative. Ei stimulează centrii respiratori, producând alcaloză respiratorie primară, care deseori este trecută cu vederea la copiii mici. Simultan şi independent, salicilaţii produc acidoză metabolică primară. (Krause DS et al., 1992)

Fenomene toxice minore apar la concentraţiile ce depăşesc 150 μg/ml, toxicitatea este manifestată la peste 300 μg/ml, iar la concentraţii mai mari de 450 μg/ml survin tulburări metabolice grave. (O'Malley GF, 2007) (Chapman BJ et al., 1989) Intoxicaţia acută poate fi de mare gravitate deoarece indicele terapeutic al substanţei, la doze antiinflamatorii este mic. La adult doze de 0,2 g/kg (1 comprimat are 500 mg acid acetilsalicilic) comportă un risc mortal. (Davis JE et al., 2007) (Wood DM et al., 2005)

În doze mari acidul acetilsalicilic acţionează ca iritant local asupra sistemului nervos central (mai ales asupra talamusului şi hipotalamusului) şi asupra echilibrului acido-bazic al organismului. (Gabow PA et al., 1978) (Krause DS et al., 1992)

Date din literatură evidenţiază faptul că majoritatea cazurilor cu intoxicaţie acută cu aspirină se încadrează în scorul de severitate PSS 0 (20,97%) şi PSS 1 (66,15%) (Poisoning Severity Score – Scor de Severitate în Intoxicaţii), simptomatologia dominantă fiind reprezentată de tulburări gastro-intestinale (greaţă, vărsături, dureri abdominale, sindrom de

Scanned with OKEN Scanner

dehidratare), tulburări hidro-electrolitice şi metabolice. (Dugandzig RH et al, 1989) (Feinfeld D et al., 2006)

Scorul de severitate in intoxicatii (PSS) - a fost elaborat la propunerea Centrului Antitoxic din Stockholm în cadrul programului IPCS (International Programme on Chemical Safety) cu sprijinul EAPCCT (European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologist) în 1998. Împarte intoxicațiile în funcție de severitatea simptomelor în 4 grade:

0=fără simptome
1=semne şi simptome minime tranzitorii
2=semne şi simptome moderate sau prelungite
3=semne şi simptome severe amenințătoare de viață
4=deces. (Feinfeld D et al., 2006)

2.1. Faza de început este denumită faza de exctitație centrală:

- cefalee, vertij
- tulburări de vedere
- polipnee. Tulburările respiratorii apar precoce, uneori înaintea celor digestive şi constau în polipnee (respirații rapide şi superficiale), care vor antrena pe altă cale deshidratarea, însoțită de hiperventilație. Aceasta din urmă va fi înlocuită treptat de hipoventilație, prin deprimarea centrilor nervoşi respiratorii. (Gilman AG, 1980) (Katzung BG, 2007)
- grețuri, vărsături (uneori sangvinolente), colici abdominale. Semnele digestive provocate de acțiunea iritativă a salicilatului asupra mucoasei gastrice apar la aproximativ două treimi dintre cazuri, sunt precoce şi constau în grețuri, vărsături şi dureri epigastrice (în partea superioară şi de mijloc a abdomenului). În cazul în care vărsăturile sunt abundente, acestea pot antrena deshidratare, tulburări ale echilibrelor acido-bazic şi hidro-electrolitic. (Gabow PA et al., 1978) (Temple AR, 1981) (O'Malley GF, 2007)
- hiperpirexie cu congestia pielii şi sudorației;
- HTA, tahicardie, cianoză
- agitație, spasme musculare; (Feinfeld D et al., 2006)
- halucinații, delir, convulsii. Semnele neurologice sunt şi ele prezente şi constau din vertij, cefalee, scăderea acuității vizuale, tremurături, somnolență, agitație, halucinații, comă, convulsii.
- hipoglicemie moderată; (Donovan SJ et al., 2001) (Yip L et al., 1994)
- uneori apar hemoragii (prin deprimarea formării protrombinei în ficat care se adaugă inhibării funcției plachetare). (Pierce RP et al., 1991)

Scanned with OKEN Scanner

- tulburările vegetative sunt reprezentate de vasodilataţie cutanată, hipertermie şi transpiraţii profunde, care pot contribui şi ele la deshidratarea bolnavului. Această deshidratare acută, provocată de pierderile de apă şi electroliţi pe cale digestivă, respiratorie şi cutanată poate antrena, secundar, apariţia unei insuficienţe renale acute, de cauză prerenală (care nu afectează structura rinichiului), complet reversibilă după tratament. Tulburările electrolitice care apar constau în pierderea unor ioni, precum sodiul şi potasiul. (Chan TY et al., 1995) (O'Malley GF, 2007) (Voicu V., 1997)

2.2. Faza acidocetozică: se manifestă prin comă cu acidoză marcată, hipoglicemie, oligoanurie, colaps (depresie respiratorie), hiperpnee (cu pierderea CO_2 respirator), alcaloză respiratorie, acidoză metabolică, eliminarea unor cantităţi mari de baze sub formă de bicarbonat. Această eliminare a bicarbonatului determină o pierdere concomitentă a ionilor de Na^+, K^+. Afectarea hepatică apare foarte rar, doar în condiţiile unei intoxicaţii severe. (Donovan SJ et al., 2001) (O'Malley GF, 2007)

Copiii sub 4 ani, dezvoltă mai rapid acidoză metabolică decât alcaloza metabolică şi frecvent apare deshidratare importantă. (Chan Ty et al., 1995)

În caz de intoxicaţie se fac teste de screening calitativ:

- administrarea în urină a câtorva picături de acid acetic glacial, urmată de administrarea a 3 picături de soluţie clorură ferică 10%, ce determină apariţia unei culori roşii uşoară sau persistentă determinată de prezenţa fenotiazinelor.
- unele laboratoare pot determina cantitativ nivelul salicilaţilor din sânge. (Chapman BJ et al., 1989) (Wood DM et al., 2005)

3. Diagnostic

Diagnosticarea intoxicaţiei cu acid acetilsalicilic se face prin anamneza şi prin metode de laborator.

Se poate identifica substanţa prin reactii colorimetrice şi fluorescenţă în lumină ultravioletă (U.V.) în produsele biologice recoltate de la persoana intoxicată: urină, sânge, lichid de spălătură gastrică. (Feinfeld D et al., 2006)

Se determină nivelul salicilaţilor din sânge, limita toxică fiind considerată a fi peste 300µg/ml la copil. (Proudfoot AT, 1983) (Donovan SJW et al., 2001)

Experienţa clinică a demonstrat faptul că salicilemia nu poate fi corelată cu apariţia hepatotoxicităţii sau cu severitatea simptomelor în intoxicaţiile acute cu aspirină, date care sunt concordante cu cele din literatura recentă. În consecinţă în protocolul terapeutic pentru intoxicaţia cu salicilaţi se recomandă evaluarea şi tratamentul pacientului în funcţie de tabloul clinico-biologic al pacientului. (Voicu V. et al., 1998)

Scanned with OKEN Scanner

Măsurarea pH-ului sângelui şi a nivelului sangvin de dioxid de carbon sau bicarbonat, poate contribui la determinarea severităţii intoxicaţiei.

3. Tratamentul este nespecific, neexistând un antidot pentru această intoxicaţie.

Tratamentul intoxicaţiei cu aspirină reprezintă o urgenţă pediatrică, deoarece se pot produce la tulburări metabolice şi neurologice gravedeci copilul intoxicat va fi dirijat de urgenţă spre cea mai apropiată clinică de pediatrie.

Tratamentul intoxicaţiei cu aspirină are trei obiective: prevenirea absorbţiei ulterioare a aspirinei în organism, corectarea deshidratării şi a perturbărilor acido-bazice, reducerea cantităţii de salicilat din sânge. (Voicu V., 1997)

Primul ajutor în această intoxicaţie, constă în aplicarea unor măsuri care vizează îndepărtarea toxicului din organism care includ:

- provocarea de vărsături cu soluţie IPECA dacă pacientul este conştient; (Danel V. et al., 1988)
- spălătură gastrică dacă pacientul este conştient. Dacă pacientul este în comă se poate practica spălătură gastrică, dar doar în condiţiile intubaţiei orotraheale). Spălătura gastrică poate fi benefică, dar este contraindicată a se practica, dacă de la intoxicaţie au trecut mai mult de 60 minute. În lichidul de spălătură gastrică se poate adăuga şi cărbune activat, care scade absorbţia aspirinei; (Danel V. et al., 1988) (Johnson D et al., 1995) (Kirshenbaum LA et al., 1990) (Teece S et al., 2004)
- adminstrare de purgative p.o. sulfat de sodiu;

Este containdicată administrarea bicarbonatului de sodiu oral, pentru că acesta interferează absorbţia salicilatului, agravând şi mai mult manifestările clinice ale intoxicaţiei; (Rang&Dale, 2007)

Tratamentul general se va face în funcţie de doza de toxic ingerată şi de nivelul salicilatului seric. Măsurile generale vizează susţinerea funcţiilor vitale ale pacientului, fiind diferenţiate în funcţie de starea clinică şi modificările electrolitice şi acidobazice determinate de prezenţa toxicului în organism. (Voicu V. et al., 1998)

- combaterea de urgenţă a hiperpirexie (prin împachetări reci);
- hidratarea bolnavului- administrarea serului fiziologic i.v. rapid, apoi mai lent până la restabilirea fluxului sangvin renal;

Scanned with OKEN Scanner

- corectarea acidozei şi alcalinizarea urinii - perfuzii i.v. cu bicarbonatul de sodiu; (Pierce RP et al., 1991) (feinfeld D et al., 2006)
- administrarea i.v. soluţie clorură de potasiu cu rezultate bune în alcalinizarea urinii şi excreţia salicilatului. (Davis JE, 2007)
- corectarea cetozei şi hipoglicemiei prin administrare de glucoză. (Donovan SJW et al., 2001)
- combaterea hemoragiilor prin transfuzii de sânge şi vitamina K.

În condiţii de şoc se va administra soluţie perfuzabilă de plasmă sau transfuzii cu sânge integral.

Insuficienţa renală este rară în intoxicaţia cu aspirină, apariţia ei impune hemodializă. (O'Malley GF, 2007)

În condiţii de depresie respiratorie se vor aplica măsuri de susţinere a respiraţiei şi oxigenoterapie.

Bibliografie selectivă

1. Chan TY, Chan AY, Ho CS, Critchley JA. The clinical value of screening for salicylates in acute poisoning. *Vet. Hum. Toxicol.*, 1995;37(1):37-8.
2. Chapman BJ, Proudfoot AT. Adult salicylate poisoning: deaths and outcome in patients with high plasma salicylate concentrations. *Q. J. Med.*, Aug 1989; 72(268):699-707.
3. Chiaretti A, Schembri Wismayer D, Tortorolo L, et al. Salicylate intoxication using a skin ointment. *Acta Paediatr.* Mar 1997; 86(3):330-1.
4. Danel V, Henry JA, Glucksman E. Activated charcoal, emesis, and gastric lavage in aspirin overdose. *Br. Med. J.* (Clin Res Ed). May 28 1988; 296(6635):1507.
5. Dargan PI, Wallace CI, Jones AL. An evidence based flowchart to guide the management of acute salicylate (aspirin) overdose. *Emerg. Med. J.*, May 2002; 19(3):206-9.
6. Davis JE. Are one or two dangerous? Methyl salicylate exposure in toddlers. *J. Emerg. Med.*, Jan 2007;32(1):63-9.
7. Donovan SJW, Aktar J: *Salicylates în Clinical Toxicology,* in Ford MD, Delanez K, Ling LJ, Erickson T ed W.B.Saunders 2001; 30:275-279.
8. Dugandzic RM, Tierney MG, Dickinson GE, Dolan MC, McKnight DR. Evaluation of the validity of the Done nomogram in the management of acute salicylate intoxication. *Ann. Emerg. Med.*, 1989;18(11):1186-90.
9. Feinfeld D, Anthony V Renal *Principles in Goldfrank's Toxicology Emergencies* 8th Ed. Mc Graw –Hill, Med Publish Div -2006; 27:427-436
10. Gabow PA, Anderson RJ, Potts DE, Acid-base disturbances in the salicylate-intoxicated adult. *Arch. Intern Med.*, 1978;138(10):1481-4.
11. Gilman AG, Goodman LS, Gilman A, eds. *The Pharmacological Basis of Therapeutics.* 6th ed. New York: McGraw-Hill; 1980.

Scanned with OKEN Scanner

12. Johnson D, Eppler J, Giesbrecht E, Verjee Z, Rais A, Wiggins T. Effect of multiple-dose activated charcoal on the clearance of high-dose intravenous aspirin in a porcine model. *Ann. Emerg. Med.*, Nov 1995;26(5):569-74.
13. Katzung B.G., Basic & Clinical Pharmacology, 10th Edition, Lange Medical Books; McGraw-Hill, Stamford, Connecticut, SUA, 2007.
14. Kirshenbaum LA, Mathews SC, Sitar DS, Tenenbein M. Does multiple-dose charcoal therapy enhance salicylate excretion?. *Arch. Intern Med.*, Jun 1990;150(6):1281-3.
15. Krause DS, Wolf BA, Shaw LM. Acute aspirin overdose: mechanisms of toxicity. *Ther Drug Monit.*, Dec 1992;14(6):441-51.
16. O'Malley GF. Emergency department management of the salicylate-poisoned patient. *Emerg. Med. Clin. North Am.*, May 2007;25(2):333-46.
17. Pierce RP, Gazewood J, Blake RL Jr. Salicylate poisoning from enteric-coated aspirin. Delayed absorption may complicate management. *Postgrad. Med.*, Apr 1991;89(5):61-2, 64.
18. Proudfoot AT. Toxicity of salicylates. *Am. J. Med.*, 1983; 75(5A):99-103.
19. Rang H.P., Dale M.M., Ritter J.M., Pharmacology, 6th Edition, Williams&Wilkins, Baltimore, Maryland, 2007.
20. Teece S, Crawford I. Best evidence topic report. Gastric lavage in aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drug overdose. *Emerg. Med. J.*, Sep 2004;21(5):591-2.
21. Temple AR. Acute and chronic effects of aspirin toxicity and their treatment. *Arch. Intern Med.*, Feb 23 1981;141(3 Spec No):364-9.
22. Voicu V. *Toxicologie Clinică*; 1997, Editura Albatros, Bucureşti.
23. Voicu V., Macovei R., Miclea L. *Ghid de toxicologie clinică*, 1998, Editura Amaltea, Bucureşti.
24. Wood DM, Dargan PI, Measuring plasma salicylate concentrations in all patients with drug overdose or altered consciousness: is it necessary?. *Emerg. Med. J.*, Jun 2005;22(6):401-3.
25. Yip L, Dart RC, Gabow PA. Concepts and controversies in salicylate toxicity. *Emerg. Med. Clin. North Am.*, May 1994;12(2):351-64.

Scanned with OKEN Scanner

INTOXICAŢIA ACUTĂ CU ACETAMINOFEN: ASPECTE CLINICE ŞI FARMACOTERAPEUTICE

Alexandra Gogeneață[1], Dr. Ciprian Ovidiu Vornicu[2], Dr. Liliana Tarțău[1]
[1]UMF Gr.T. Popa Iaşi
[1]Disciplina de Farmacologie-Algeziologie
[2]Spitalul "Sf. Spiridon", Iaşi

Abstract: Aim: Literature data research, regarding clinical manifestations and also, classic and modern aspects of acute acetaminophen poisoning pharmacotherapy. Acetaminophen (N -acetyl-p-aminophenol (APAP), usually knowns as paracetamol, is the most widely used pharmaceutical analgesic and antipyretic agent in the the world; it is contained in more than 100 products. As such, acetaminophen is one of the most common pharmaceuticals associated with both intentional and accidental poisoning. The toxic dose of APAP after a single acute ingestion is 150 mg/kg or approximately 7 g in adults. In acute overdose or when the maximum daily dose is exceeded over a prolonged period, the normal conjugative pathways of metabolism become saturated. Excess APAP is then oxidatively metabolized in the liver via the mixed function oxidase P450 system to a toxic metabolite, N -acetyl-p-benzoquinone-imine (NAPQI). NAPQI has an extremely short half-life and is rapidly conjugated with glutathione, a sulfhydryl donor, and is renally excreted. An ensuing cascade of oxidative and inflammatory damage can result is hepatocellular death and centrilobular liver necrosis. Following symptoms are common in acute acetaminophen poisoning: nausea, vomiting, not feeling well, not able to eat or poor appetite, abdominal pain. A high blood level of acetaminophen will aid in diagnose the acute intoxication. N-acetylcysteine (NAC) is the antidote for toxic acetaminophen overdose. It is generally given by mouth, or intravenous for 20-72 hours. It interferes with the process by which acetaminophen causes cell death and decrease methemoglobinemia. Treatment methods that include inducing emesis and gastric lavage may be beneficial, in the first hour after acetaminophen overdose ingestion. Activated charcoal can be given by mouth to bind any drug remaining in the gastrointestinal tract. Supportive therapy, including intravenous fluids, oxygen, treatment for liver failure and cardiac monitor may be usually necessary. **Keywords:** acetaminophen, poisoning, N-acetylcysteine.

Rezumat: Scop: Cercetarea datelor din literatură, referitoare la manifestările clinice, precum şi aspectele clasice şi moderne de farmacoterapie în intoxicaţia acută cu acetaminofen. Acetaminofen (N -acetil-p-aminofenol (APAP), cunoscut în mod obişnuit sub denumirea de paracetamol, este cele

Scanned with OKEN Scanner

mai larg utilizat agent analgezic şi antipiretic din lume, fiind prezent sub forma a peste 100 de preparate medicamentoase. Acetaminofen este una din substanţele cu care se produc intoxicaţii voluntare sau accidentale. Doza toxică de APAP după o ingestie acută este de 150mg/Kg sau aproximativ 7 g la adult. În caz de supradoză sau când doza maximă zilnică este mare, o perioadă lungă de timp, căile patogenice normale de conjugare ale metabolismului, devin saturate. Excesul de APAP este metabolizat oxidativ la nivelul ficatului, pe calea sistemului complex de oxidare al citocromului P450, într-un metabolit toxic, N-acetil-p-benzoquinon-imină (NAPQI). Acest metabolit are un timp de înjumătăţire extrem de scurt şi este rapid conjugat cu glutationul, un donor sulfhidril, şi este eliminat renal. Consecutiv perturbărilor cascadei oxidative, se produce necroză centrolobulară hepatică şi moartea hepatocitelor. În intoxicaţia acută cu acetaminofen pacientul prezintă următoarele simptome: greţuri, vărsături, alterarea stării generale, inapetenţă, durere abdominală. Punerea în evidenţă a unui nivel crescut de acetaminofen în sânge va facilita diagnosticul de intoxicaţie acută. Antidotul în intoxicaţia acută cu acetaminofen este N-acetilcisteina, care este administrat în general oral, dar şi intravenos, pentru o perioadă de 20-72 ore. Acesta interferă procesele prin care acetaminofenul cauzează moarte celulară şi reduce methemoglobinemia. Metodele de tratament ce includ provocarea vărsăturii şi spălătura gastrică pot fi benefice în primele ore după ingestia unei supradoze de acetaminofen. Cărbunele activat, poate fi administrat oral, pentru a inactiva cantităţile de medicament care mai există la nivelul stomacului. Terapia de susţinere, ce include: administrarea intravenoasă a fluidelor, oxigenoterapia, tratamentul insuficienţei hepatice şi monitorizarea funcţiei cardiace, sunt de cele mai multe ori necesare.
Cuvinte cheie: acetaminofen, intoxicaţie, N-aceticisteina.

1. Date generale

Acetaminofen (N-acetil-p-aminofenol (APAP), cunoscut în mod obişnuit sub denumirea de paracetamol, este cele mai larg utilizat agent analgezic şi antipiretic din lume, fiind prezent sub forma a peste 100 de preparate medicamentoase. Acţiunea analgezică este asemanatoare fenacetinei, cea antipiretică fiind apropiată de a salicilaţilor. Acetaminofen este una din substanţele cu care se produc în mod frecvent intoxicaţii voluntare sau accidentale, mai ales la copii. (American Academy of Pediatrics, 2001) (Katzung BG, 2007)

La un adult cu funcţia hepatică normală, ingestia unei singure doze de 8-10 g poate declanşa semnele unei intoxicaţii; în caz de insuficienţă hepatică preexistentă, doza toxică poate fi mai mică. Concentraţii serice superioare celor de 300 mcg/ml la 4 ore de la ingestie, sau 50 mcg/ml la 12 ore arată un risc major de necroză hepatică. (Rang&Dale, 2007) (Cetaruk EW et al., 1997) (Litovitz TL et al., 2002)

Scanned with OKEN Scanner

Acetaminofen (paracetamolul) este cel mai utilizat antipiretic şi analgezic, fiind metabolizat în ficat, în mare parte prin conjugare cu glutationul.

După ingestia unei doze mari de paracetamol, este deci necesară o doză mai mare de glutation pentru degradare. Substratul necesar de glutation pentru calea metabolică obişnuită fiind depăşit, paracetamolul va fi metabolizat pe căi alternative, fiind astfel provocată necroza celulelor hepatice. (Katzung BG, 2007)

În caz de supradoză sau când doza maximă zilnică este mare, o perioadă lungă de timp, căile patogenice normale de conjugare ale metabolismului, devin saturate.

Excesul de APAP este metabolizat oxidativ la nivelul ficatului, pe calea sistemului complex de oxidare al citocromului P450, într-un metabolit toxic, N-acetil-p-benzoquinon-imină (NAPQI). Acest metabolit are un timp de înjumătățire extrem de scurt şi este rapid conjugat cu glutationul, un donor sulfhidril, şi este eliminat renal. (Rang&Dale, 2007) (Anker AL et al., 1994) (Delaney K, 2006)

Glutationul poate deveni destul de repede insuficient în intoxicațiile masive, şi astfel metabolitul toxic difuzează în citoplasma hepatocitelor, ajungând să reacţioneze ireversibil cu glicoproteinele membranare. Sunt afectate şi endomembranele, rezultând practic eliberarea aşa-numitelor componenete "microsomale". Acesta este mecanismul de toxicitate al paracetamolului, care epuizează rezervele hepatocelulare de glutation. Se ajunge la citoliză, cu necroză centrolobulară hepatică generalizată, moartea hepatocitelor şi implicit insuficienţă hepatică. (Cetaruk EW et al., 1997) (Anker A, 2001) (Ciocâlteu A et al., 2006) (Haun SE et al., 2002)

2. Manifestări clinice ale intoxicaţiei acute cu acetaminofen

Paracetamolul se absoarbe rapid şi aproape complet din tractul gastrointestinal după administrare pe cale orală. Concentraţia plasmatică maximă apare la 30-60 de minute de la administrare. În caz de supradozare, absorbţia este completă dupa un interval de 4 ore. (American Academy of Pediatrics, 2001) (Bates PN et al., 1997)

Manifestările clinice ale intoxicaţiei cu paracetamol evoluează în mai multe stadii. În primele ore după ingestie, bolnavul prezintă simptome nespecifice: greţuri, vărsături, transpiraţii, paloare. Starea generală este alterată, cu somnolenţă, dar fără semne de depresie respiratorie. (Stork CM et al., 1996) (Perry M et al., 1998)

Această primă fază durează 1-2 zile, după care apare cea de-a doua fază, de remisiune a simptomatologiei şi care are o durată asemănătoare, de 1-2 zile. (Litovitz TL eta l., 2002) (Haun SE et al., 2002)

Scanned with OKEN Scanner

Ulterior, apar semnele celei de-a treia faze, corespunzătoare hepatitei acute toxice: dureri la nivelul hipocondrului drept (regiunea subcostală, corespunzătoare ficatului), hepatosplenomegalie (creşterea în dimensiuni a ficatului şi splinei), icter. În această a treia fază pot apărea, de asemenea, semne de hepatocitoliză severă, insuficienţă renală acută, prin necroză tubulară (cu afectarea ţesuturilor renale) şi semne de insuficienţă cardiacă. (Bizovi KE et al., 1996) (Ciocâlteu A et al., 2006) (Anker A, 2001)

Hepatocitoliza se manifestă clinic ca insuficienţă hepatocelulară, acidoză metabolică şi encefalopatie toxică, până la comă şi deces. Se produce o creştere marcată a transaminazelor, a lactic dehidrogenazei (LDH) şi a bilirubinei, concomitent cu scăderea timpului de protrombină, la aproximativ 12-48 ore de la administrare. (Delaney K, 2006)

De remarcat este faptul că, toxicitatea la nivelul ficatului pare mai mare dacă paracetamolul este utilizat de către alcoolicii cronici sau dacă s-au asociat şi băuturi alcoolice în tentativa de suicid. (Anker A, 2001)

Punerea în evidenţă a unui nivel crescut de acetaminofen în sânge va facilita diagnosticul de intoxicaţie acută.

3.Tratamentul intoxicaţiei acute cu acetaminofen

Tratamentul intoxicaţiei acute cu paracetamol este un tratament specific, existând antidot – N-acetilcisteina – care trebuie administrat cât de repede posibil, în paralel cu diferite măsuri de tratament simptomatic, şi cu monitorizarea funcţiilor vitale. (Ekins BR et al., 1987)

N-acetilcisteina, care este administrat în general oral, dar şi intravenos, pentru o perioadă de 20-72 ore. Acesta interferă procesele prin care acetaminofenul cauzează moarte celulară şi reduce methemoglobinemia. Administrarea orală poate fi grevată de reacţii adverse şi anume: greaţa, vărsături, diaree, în această situaţie impunîndu-se trecerea la administrarea intravenoasă. (Smilkstein MJ, 1994)

Tratamentul intoxicaţiei acute cu paracetamol va fi iniţiat de către specialistul în urgenţe pediatrice, prin provocarea de vărsături şi efectuarea de spălături gastrice cât mai precoce după ingestie, deoarece paracetamolul se absoarbe foarte rapid din tubul digestiv.

Lichidul de spălătură gastrică trebuie să conţină cărbune activat, care poate fi eficient pentru absorbţia şi eliminarea paracetamolului prin materiile fecale. Eficacitatea cărbunelui activat este maximă când administrarea lui se face în prima oră după ingestie şi scade progresiv după această perioadă. După 6 ore de la ingestia medicamentului, eficacitatea cărbunelui activat este nulă. (Spiller HA et al., 2006) (Lejonc JC et al., 1993) (Chamberlain JM et al., 1993)

Scanned with OKEN Scanner

Având în vedere gravitatea simptomatologiei, este necesar ca efectele intoxicației să fie combătute în unități medicale, unde pacientul va fi transportat în regim de maximă urgență. (American Academy of Pediatrics, 2001)

Terapia de susținere, ce include: administrarea intravenoasă a fluidelor, oxigenoterapia, tratamentul insuficienței hepatice și monitorizarea funcției cardiace, sunt de cele mai multe ori necesare. (Cataruk EW et al., 1997)

Este important de menționat faptul că o intoxicație cu paracetamol are o perioadă de evoluție critică de până la 72 de ore, în care pot să apară sau nu primele semne ale citolizei, manifestate bochimic prin creșterea marcată a transaminazelor și clinic prin semnele unei insuficiențe hepatice fulminante. (Mehta M, 2003) (Perry M et al., 1998)

Bibliografie selectivă

1. ***American Academy of Pediatrics. Committee on Drugs. Acetaminophen toxicity in children. *Pediatrics.* 2001 Oct; 108(4):1020-4. 12.
2. Anker A: *Acetaminophen în Clinical Toxicology,* in Ford MD, Delanez KA, Ling LJ, Erickson T ed W.B. Saunders 2001; 29 : 265-275.
3. Anker AL, Smilkstein MJ. Acetaminophen. Concepts and controversies. *Emerg. Med. Clin. North Am.* May 1994; 12(2):335-49.
4. Bates PN, Nainggolan L P: Paracetamol (Acetaminophen) în Paediatric Toxicology. *Hanbook of Poisoning in children,* eds Bates N, Edwards N, Roper J, Volans G Macmillan Reference Ltd, 1997, 266-272. 23.
5. Bizovi KE, Aks SE, Paloucek F, Gross R, Keys N, Rivas J. Late increase in acetaminophen concentration after overdose of Tylenol Extended Relief. *Ann. Emerg. Med.* Nov 1996; 28(5):549-51.
6. Cetaruk EW, Dart RC, Hurlbut KM, Horowitz RS, Shih R. Tylenol Extended Relief overdose. *Ann. Emerg. Med.*, Jul 1997; 30(1):104-8.
7. Chamberlain JM, Gorman RL, Oderda GM, Use of activated charcoal in a simulated poisoning with acetaminophen: a new loading dose for N-acetylcysteine?. *Ann. Emerg. Med.*, Sep 1993;22(9):1398-402.
8. Ciocâlteu A, Vacaroiu IA, Gutu I, Nefropatii tubulo-interstițiale, *Tratat de Nefrologie,* sub red Ciocâlteu A, Ed Națională Bucureşti, 2006, 6: 334-342.
9. Delaney K: *Hepatic Principles,* in Goldfrank's Toxicology Emergencies a VIII-ed.-Mc Graw –Hill, Med Publish Div -2006; 27 :412-422.
10. Ekins BR, Ford DC, Thompson MI, Bridges RR, Rollins DE, Jenkins RD. The effect of activated charcoal on N-acetylcysteine absorption in normal subjects. *Am. J. Emerg Med.*, Nov 1987;5(6):483-7.

Scanned with OKEN Scanner

11.Haun SE, Segeleon JE. Acetaminophen toxicity in children. *Pediatrics.* 2002 Jul; 110(1 Pt 1):197-8.
12.Katzung B.G., *Basic & Clinical Pharmacology*, 10th Edition, Lange Medical Books; McGraw-Hill, Stamford, Connecticut, SUA, 2007.
13.Lejonc J.C., Elkharrat D., Lapandry et al. Epuration digestive lors des intoxications aigues. *Rean. Urg.*, 1993; 2:169-75.
14.Litovitz T.L., Bailez K.M., Schmitz B.J. et al. 2002 anual report of the American Association of Poison Control Center. National Data Collection System. *Am. J. Emerg. Med.*, 2002; 9:461-509.
15.Mehta M: Acute toxic injury of the liver, *Hepatology*, 2003; 37 :147-151 132.
16.Perry H, Shannon MW Acetaminophen in *Clinical Management of poisoning and drug overdose.* IIIth edition, in Hadaad, Shannon, Winchester., ed W. B. Saunders Comp, 1998; 49:667-669.
17.Rang H.P., Dale M.M., Ritter J.M., *Pharmacology*, 6th Edition, Williams&Wilkins, Baltimore, Maryland, 2007.
18.Smilkstein MJ. A new loading dose for N-acetylcysteine? The answer is no. *Ann. Emerg. Med.* Sep 1994; 24(3):538-9.
19.Spiller HA, Krenzelok EP, Grande GA, Safir EF, Diamond JJ. A prospective evaluation of the effect of activated charcoal before oral N-acetylcysteine in acetaminophen overdose. *Ann. Emerg. Med.*, Mar 1994;23(3):519-23.
20.Spiller HA, Winter ML, Klein-Schwartz W, Bangh SA. Efficacy of activated charcoal administered more than four hours after acetaminophen overdose. *J. Emerg. Med.*, Jan 2006;30(1):1-5.
21.Stork CM, Rees S, Howland MA, Kaplan L, Goldfrank L, Hoffman RS. Pharmacokinetics of extended relief vs regular release Tylenol in simulated human overdose. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 1996; 34(2):157-62.

Scanned with OKEN Scanner

EFECTELE ADVERSE ALE MEDICATIEI ANTIDEPRESIVE

Cristian Plăiaşu, Alina Andronic, Carmen Isache, Cătălin Nica, Dr. Liliana Tarţău
UMF Gr.T. Popa Iaşi
Disciplina de Farmacologie-Algeziologie

Abstract: Aim: Literature data research regarding the mechanisms of action and side effects of antidepressant and antipsychotic medication. The objective of the paper was to evaluate the value of genetic testing and side effects for drug therapy in psychiatric diseases, because the severe and sometimes lasting effects associated with antipsychotic treatment greatly contribute to treatment failure due to poor compliance. **Material and methods**: A database search was conducted in Medline and Embase; using keywords: antidepressant/antipsychotic drugs, genetic polymorphism and side effects. The types of drugs used in the treatment of depression are selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), "atypical" antidepressants, and the older tricyclic antidepressants, and monoamine oxidase inhibitors (MAOIs). Genetic variability in metabolic enzymes has been associated with drug metabolic ratios. The cytochrome P450 2D6 (CYP 2D6) is the main metabolic pathway of many antidepressants Metabolic alterations have important implications for therapeutic dosage and may be related to toxic accumulations inducing side effects, although no clear picture of their influence on final response has been established. All antidepressants have potential side effects, although not everyone will experience all of them or to the same degree, and some side effects will go away on their own. Side effects of TCAs (tricyclic antidepressants) include dry mouth, blurred vision, drowsiness, dizziness, tremors, sexual problems, skin rash, and weight gain or loss. Side effects of SSRIs are nausea, diarrhea, agitation, headaches. Sexual side effects are also common with SSRIs, such as loss of libido, failure to reach orgasm and erectile problems. Serotonin syndrome is also a worrying condition associated with the use of SSRIs. **Conclusions:** When taking antidepressants, it is important to inform the doctor, about all medications being used, including over-the-counter preparations and alcohol. Antidepressants should be taken only in the amount prescribed and should be kept in a secure place away from children. When used with proper care, following doctors' instructions, antidepressants are extremely useful medications that can reverse the misery of a depression and help a person feel like himself again. **Keywords**: tricyclic antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors, side effects.

Scanned with OKEN Scanner

Rezumat: Scop: Cercetarea datelor din literatură referitoare la mecanismele de acţiune şi efectele adverse ale medicaţiei antidepresive. Obiectivele acestei lucrări au fost reprezentate de evaluarea importanţei testelor genetice şi a efectelor adverse ale terapiei medicamentoase în afecţiunile psihiatrice, deoarece cele severe şi câteodată cele de lungă durată, sunt răspunzătoare la eşecul terapeutic consecutiv complianţei scăzute. **Material şi metodă:** Cercetarea bazelor de date Medline şi Embase utilizând următoarele cuvinte cheie: medicamente antidepresive/antipsihotice, polimorfism genetic şi efecte adverse. Tipurile de medicamente folosite în tratamentul depresiei sunt inhibitorii selectivi de recaptare ai serotoninei (ISRS), "antidepresive atipice" şi antidepresivele triciclice, inhibitorii de monoaminooxidază (IMAO). Variabilitatea genetică a enzimelor de metabolizare, influenţează rata metabolizării medicamentelor. Citocromul P450 2D6 (CYP 2D6) reprezintă principala cale patogenică metabolică, pentru cele mai multe dintre antidepresive. Degradarea metabolică exercită importante implicaţii asupra dozelor terapeutice şi pot fi răspunzătoare de acumulările toxice, ce determină efecte adverse, deşi nu s-a stabilit cu exactitate o imagine clară a influenţei lor asupra răspunsului final. Toate antidepresivele pot determina efecte adverse, deşi nu toţi pacienţii vor prezenta aceste efecte, sau doar în anumite grade, iar unele efecte adverse pot dispărea de la sine. Efectele adverse ale antidepresivelor triciclice (ADTC) includ: gură uscată, vedere neclară, somnolenţă, ameţeli, tremor, perturbări sexuale, rash cutanat, pierdere în greutate. Efectele adverse ale ISRS sunt: greţuri, diaree, agitaţie, cefalee. Efectele adverse sexuale apar de asemenea la ISRS, fiind reprezentate de: pierderea libidoului, impiedicarea producerii orgasmului şi probleme de erecţie. De asemenea în utilizarea cronică a ISRS poate să apară sindromul serotoninergic. **Concluzii:** În condiţiile unui tratament cu antidepresive, este important să se informeze medicul, despre medicamentele pe care le ia pacientul, inclusiv cele ce nu necesită prescripţie specială, dar şi despre consumul de alcool. Antidepresivele trebuie să fie administrate doar în cantităţile prescrise. În condiţiile în care administrarea antidepresivelor se face corespunzător indicaţiei medicale, ele pot fi extrem de utile în terapia depresiei, şi asigură revenirea persoanei la starea normală. **Cuvinte cheie:** antidepresive triciclice, inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei, efecte adverse.

1. Date generale

Depresia este o stare patologică ce se manifestă printr-o tristeţe excesivă, asociată cu agitatie, îngrijorare şi/sau o reducere a activităţii psihomotorii. Afecţiunile depresive şi cele maniaco-depresive reprezintă modificări patologice ale afectivităţii şi diferă de fluctuaţiile zilnice normale ale dispoziţiei. (American Psychiatric Association, 2000)

Scanned with OKEN Scanner

Depresia apare atât la bărbaţi, cât şi la femei şi poate avea caracter cronic sau recurent, influentând în mod negativ calitatea vieţii pacientului. (Cornuţiu D., 2003)

Depresia constituie una din cele mai frecvente tulburări afective întâlnite în practica medicală. Este estimat că peste 10% din persoanele care se prezintă la consult, în asistenţa medicală primară, prezintă simptomatologie depresivă iar prevalenţa suferinţei este în creştere în viitor. Prevalenta depresie este mai mare la femei decât la bărbaţi (2/1) şi creşte o dată cu vârsta, în special după 50 de ani. (Birţ MA., 2001) (Katon WJ, 2003)

Nu sunt cunoscută încă cu exactitate cauzele depresiei. Depresia este de obicei declanşata de o combinaţie de factori biologici, psihologici şi factori din mediu. Unele trăsături psihologice, pot creşte vulnerabilitatea faţă de depresie. (American Psychiatric Association, 2000) (Yager J et al., 2005)

Există mai multe tipuri de medicaţie antidepresivă utilizată în tratarea tulburărilor depresive: antidepresive triciclice, inhibitori de monoaminoxidază (IMAO) şi inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei, ai noradrenalinei sau ambelor (serotonina şi noradrenalina). (Udriştoiu T et al., 2001) (Prelipceanu D., 2003)

Inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS): fluvoxamina, fluoxetina, paroxetina, sertralina, citalopram, escitalopramul prezintă mai puţine efecte adverse de tip anticolinergic şi cardiotoxic, iar studiile clinice au demonstrat că au o eficacitate comparabilă cu a ADT. Aceste antidepresive sunt considerate a fi medicaţia de primă alegere în diferite afecţiuni psihice, ce includ depresia majoră, tulburări de natură anxioasă, afecţiunile obsesiv-compulsive, atacuri de panică, fobii. (JAMA Patient Page, Depression, 2000) (Chilvers C. et al., 2001) (Ereshfsky L et al., 2005)

Obiectivele acestei lucrări au fost reprezentate de evaluarea importanţei testelor genetice şi a efectelor adverse ale terapiei medicamentoase în afecţiunile psihiatrice, deoarece cele severe şi câteodată cele de lungă durată, sunt răspunzătoare la eşecul terapeutic consecutiv complianţei scăzute.

Se ştie la ora actuală ca cele mai multe variabilităţi ale răspunsului la medicamente au o explicaţie genetică, care rezultă din diferenţele individuale legate de absorbţie, disponibilitate, metabolism sau excreţie. Cele mai bine caracterizate polimorfisme farmacogenetice sunt cele legate de faza I de metabolizare a familiei citocromilor P450. (Katzung BG, 2007)

Cele mai multe studii farmacogenetice s-au concentrat asupra enzimelor din căile de metabolizare a medicamentelor. Citocromii sunt cele mai implicate sisteme bochimice, evidenţiindu-se CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 si CYP3A4. Influenţa farmacogeneticii în determinarea răspunsului la un medicament este ilustrată cel mai bine la nivelul citocromului CYP2D6.

De remarcat este numărul mare de studii legate de medicamentele antidepresive metabolizate la nivelul CYP 2D6. (Rang&Dale, 2007) (Sweetman S., 2007)

Scanned with OKEN Scanner

Degradarea metabolică exercită importante implicaţii asupra dozelor terapeutice şi pot fi răspunzătoare de acumulările toxice, ce determină efecte adverse, deşi nu s-a stabilit cu exactitate o imagine clară a influenţei lor asupra răspunsului final.

Deşi o scanare genică totală a subiecţilor investigaţi nu este încă posibilă, alegerea unor ţinte specifice poate fi acceptabilă şi potenţial productivă.

O cunoaştere detaliată a bazelor genetice legate de răspunsul individual la medicament are o importanţă clinică şi economică deosebită şi poate oferi baza viitoarelor prescripţii raţionale.

Medicina personalizată, adica cea în care doza de medicament să fie prescrisă în funcţie de particularităţile genetice, nu este foarte departe.

Tulburarile afective, din care face parte depresia, reprezintă o patologie cu caracter cronic, recurent şi cu o incidenţa în creştere continuă, afectând categorii populaţionale din ce în ce mai diverse şi determinând o dezinserţie socio-economică gravă şi costuri importante

Descifrarea mecanismelor serotoninergice în depresie a evidenţiat cel puţin trei modele psihofarmacologice:

- depresia presinaptică, în care deficitul se corelează cu hiperactivitatea transporterilor serotoninei (5-HT3) dependentă de autoreceptorii presinaptici 5-HT1A/1B/1D;
- depresia postsinaptică legată de ineficienţa sistemului receptorilor 5-HT2A/2C sau a mecanismelor mesagerilor secundari şi terţiari;
- depresia mixtă, în care există o implicare bimodală pre- şi postsinaptică. (Palage M. et al., 2006) (Katzug BG., 2007)

Toate antidepresivele pot determina efecte adverse, deşi nu toţi pacienţii vor prezenta aceste efecte, sau doar în anumite grade, iar unele efecte adverse pot dispărea de la sine. (Wille SMR et al., 2008) (Nutt DJ et al., 2008)

Tipurile de medicamente folosite în tratamentul depresiei sunt inhibitorii selectivi de recaptare ai serotoninei (ISRS), "antidepresive atipice" şi antidepresivele triciclice, inhibitorii de monoaminooxidază (IMAO). (Katzung BG, 2007)

Toate antidepresivele pot determina efecte adverse, deşi nu toţi pacienţii vor prezenta aceste efecte, sau doar în anumite grade, iar unele efecte adverse pot dispărea de la sine.

Alegerea corectă a antidepresivului este un factor important în determinarea complianţei la tratament.

Scanned with OKEN Scanner

Noncomplianța la tratamentul antidepresiv este mult mai frecvent întâlnită la pacienții vârstnici în comparație cu cei mai tineri, fiind determinată de efectele adverse ale antidepresivelor, disfuncțiile cognitive și numărul mare de alți agenți farmacologici utilizați. (Lăzărescu M., 2003)

Creșterea complianței la tratamentul antidepresiv poate fi realizată de echipa terapeutică, educația pacientului (și a familiei) și alegerea unui antidepresiv cu efecte adverse minime.

2. Antidepresivele triciclice (ADTC)

Antidepresivele triciclice clasice (ADTC) au fost mult timp preferate în locul IMAO, datorită interacțiunilor medicamentoase mai reduse și a faptului că nu necesită precauții stricte în ceea ce privește regimul alimentar. (Kirsch I et al., 2008) (Rang&Dale, 2007)

ADTC cu proprietăți sedative sunt indicate pacienților agitați și anxioși, iar cele cu efect sedativ scăzut sunt recomandate în etapele premergătoare întreruperii tratamentului antidepresiv sau la pacienții apatici. Din păcate, ADTC (amitriptilina, doxepina, imipramina) prezintă numeroase efecte adverse; cele anticolinergice și cardiotoxice, fiind mai greu tolerate de pacienți, și care limitează de obicei utilizarea lor. (Nutt DJ et al., 2008) (Katzung BG, 2007)

Compușii triciclici de generația a doua (tianeptina) și cei tetraciclici (mianserina, mirtazapina și maprotilina), care prezintă cardiotoxicitate mai scăzută comparativ cu cea a ADTC. (Rang&Dale, 2007) (Wooley MA et al., 2000)

Precauții de administrare:

- la pacienți cu afecțiuni cardiovasculare, postinfarct de miocard,
- epilepsie, psihoze, afecțiuni tiroidiene,
- la pacienți cu glaucom, adenom de prostată,
- la pacienții care urmează tratament cu IMAO (datorită riscului de producere a convulsiilor și a crizelor hipertermice, frecvent mortale);
- la conducătorii auto sau la cei care efectuează munci de precizie;
- la vîrstnici, dozele vor fi reduse la1/2 - 1/3 din dozele pentru adult. (Tarțău L., 2008) (Wille SMR et al., 2008) (Katzung BG., 2007)

Cele mai frecvent întâlnite efecte adverse sunt:

- uscăciunea gurii
- constipație
- dificultăți de urinare
- tulburări sexuale
- amețeli. (Rang&Dale, 2007) (Nutt DJ et al., 2008)

Scanned with OKEN Scanner

Efecte adverse	
cardiovasculare	hipotensiune ortostatică, aritmii, tulburări de conducere atrioventriculară, tahicardie, hipertensiune, moarte subită,
pulmonare	depresie respiratorie,
nervoase	confuzie, dezorientare temporospațială, manifestări extrapiramidale,
gastrointestinale	greţuri, vărsături, disfuncţii hepatice, constipaţie,
genitourinare	retenţie urinară, necroză tubulară acută, tulburări de dinamică sexuală, impotenţă, ginecomastie,
oculare	midriază, creşterea presiunii intraoculare, vedere neclară,
dermatologice	urticarie, prurit, fotosensibilitate, peteşii,
hematologice	leucopenie, trombocitopenie, eozinofilie, agranulocitoză, purpură,
altele	hipertermie, sindrom neuroleptic malign

Administrarea cronică a antidepresivelor prezintă risc de producere a addicţiei. Întreruperea administrării lor se va face lent, reducând treptat doza, pe parcursul a câtorva săptămâni, pentru a se evita producerea sindromului de abstinenţă. (Rang&Dale, 2008) (Wille SMR et al., 2008)

Interacţiuni medicamentoase:

- asocierea cu medicaţia anticolinergică, accentuează efectele anticolinergice şi creşte riscul de producere a hipertermiei;
- nivelurile serice şi implicit toxicitatea lor sunt crescute în cazul asocierii cu: cimetidină, fluoxetin, fenotiazine, haloperidol;
- potenţează efectele deprimante centrale şi cardiovasculare a alcoolului etilic şi ale deprimantelor centrale;
- accentuaează efectele hipertensive şi cele cardiace ale simpatomimeticelor;
- reduc nivelurile serice şi efectele farmacodinamice ale fenilbutazonei;
- cresc nivelurile serice şi toxicitatea derivaţilor cumarinici; (Tarţău L., 2008) (Nutt DJ I et al., 2008)

3. Inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei

ISRS sunt un grup de antidepresive recent dezvoltate care îşi datorează denumirea proprietăţii lor farmacodinamice de a inhibă în mod specific recaptarea serotoninei la nivelul terminaţiilor presinaptice. (Katzung BG., 2007) (Wooley MA et al., 2000)

Scanned with OKEN Scanner

Inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei	
	Posologie
amitriptilina	Elavil®, Endep® compr. filmate cu 10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg amitriptilină hidroclorică, Elavil®, Enovil®, soluție injectabilă în fiole cu 10 mg/ml amitriptilină hidroclorică.
imipramina	Tofranil® compr. cu 10 mg, 25 mg, 50 mg imipramină hidroclorică, Tofranil PM® capsule cu 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg pamoat de imipramină Tofranil® soluție injectabilă în fiole cu 12,5 mg/ml imipramină hidroclorică. Janimine® compr. film. cu 10 mg, 25 mg, 50 mg imipramină hidroclorică
trimipramina	Surmontil® capsule cu 25 mg, 50 mg, 100 mg trimipramină
desipramina	Desipramine®, Norpramin® compr. cu 10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg desipramină hidroclorică, Desipramine®, Norpramin® soluție injectabilă în fiole cu 12,5 mg/ml desipramină hidroclorică
nortriptilina	Pamelor®, Aventyl® capsule cu 10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg nortriptilină hidroclorică, Pamelor®, Aventyl® soluție buvabilă în fiole cu 2 mg/ml nortriptilină hidroclorică
amoxapina	Amoxapine®, Asendin® comprimate cu 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, amoxapină
doxepin	Sinequan® capsule cu 10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg doxepin hidrocloric, Sinequan® soluție apoasă de uz intern cu 10 mg/ml doxepin hidrocloric.

Sunt considerate medicamente de primă alegere în terapia depresiei la vârsta a treia deoarece au eficacitate crescută şi sunt însoțite de tulburări secundare uşor tolerate de către pacienți, ceea ce permite utilizarea unor doze mari dar eficace şi un tratament de lungă durată. Majoritatea inhibitorilor selectivi de recaptare de serotonină se administrează într-o singură doză, fapt care creşte complianța vârstnicului care urmează deja terapie plurimedicamentoasă pentru bolile somatice coexistente.

Spre deosebire de antidepresivele triciclice, efectele cardiovasculare şi cele sedative sunt reduse, datorită acțiunii reduse pe sistemele histaminergic şi adrenergic. (Chilvers C et al., 2001) (Lam RW et al., 2004)

Scanned with OKEN Scanner

Deşi eficacitatea lor este inferioară sunt indicate atunci terapia cu antidepresive triciclice nu dă rezultat sau dacă efecte adverse sunt importante; ameliorarea durerii se obţine după 3-5 săptămâni. (Masand PS et al., 1999)

Posologie	
Inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei	
Fluoxetin	Prozac® capsule cu 10 mg, 20 mg fluoxetin hidrocloric, Prozac® soluţie apoasă de uz intern cu 20 mg/5ml fluoxetin hidrocloric
Paroxetin	Paxil® comprimate cu 10 mg, 20 mg, 30 mg paroxetin hidrocloric
Sertralin	Zoloft® comprimate cu 25 mg, 50 mg, 100 mg sertralin hidrocloric
Citalopram	Cipramil® comprimate cu 10 mg, 20 mg, 40 mg hidrobromură de citalopram
Inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei şi noradrenalinei	
Venlafaxin	Efexor® comprimate cu 37,5 mg, 50 mg, 75 mg venlafaxin hidrocloric
Reboxetin	Edronax® comprimate cu 4 mg reboxetin mesilat
Trazodon	Desyrel® comprimate cu 50 mg, 100 mg, 150 mg, 300 mg trazodon hidrocloric
Nefazodon	Dutonin® comprimate cu 100 mg, 200 mg nefazodon hidrocloric

Precauţii de administrare:

- la pacienţi cu afecţiuni cardiovasculare, tiroidiene, postinfarct de miocard;
- epilepsie, diabet zaharat;
- la pacienţii care urmează tratament cu inhibitori MAO (datorită riscului de producere a sindromului serotoninergic);
- la conducătorii auto sau la cei care efectuează munci de precizie;
- la vîrstnici, dozele vor fi reduse la1/2 - 1/3 din dozele pentru adult. (Tarţău L., 2008) (Mourilhe P et al., 1998)

Cele mai frecvente efecte adverse întâlnite sunt:

- cefalee, de obicei temporară
- greaţă, de obicei pe perioade scurte de timp
- insomnie, nervozitate, agitaţie
- tulburări sexuale, atât la bărbaţi cât şi la femei, incluzând disfuncţie erectilă, inhibiţia dorinţei sexuale, ejaculare tardivă, anorgasmie.

Scanned with OKEN Scanner

- uneori poate apare creşterea în greutate. (Wille SMR et al., 2008) (Nutt DJ et al., 2008)

Efecte adverse	
cardiovasculare	hipertensiune, bradicardie,
pulmonare	depresie respiratorie,
nervoase	cefalee, agitaţie, nervozitate, insomnie, oboseală, manifestări extrapiramidale,
gastrointestinale	greţuri, vărsături, disfuncţii hepatice, diaree,
genitourinare	hiponatremie, infecţii urinare, tulburări de dinamică sexuală,
oculare	midriază, creşterea presiunii intraoculare, vedere neclară,
dermatologice	urticarie, prurit, fotosensibilitate, peteşii,
hematologice	leucopenie, trombocitopenie, eozinofilie, agranulocitoză,
altele	hipertermie,

Bibliografie selectivă:

1. ***American Psychiatric Association (2000). Depressive disorders. In *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed., text rev., pp. 349–381. Washington, DC: American Psychiatric Association.
2. ***JAMA Patient Page, Depression, *JAMA,* 2000;284(12):1606.
3. Birţ MA, *Psihiatrie*. Editura Dacia. Cluj Napoca, 2001.
4. Chilvers C. et al., Antidepressant drugs and generic counselling for treatment of major depression in primary care: Randomised trial with patient preference arms. *BMJ*, 2001, 322(7289): 772–775.
5. Cornuţiu D., *Breviar de psihiatrie*. Editura Imprimeriei de Vest. Oradea; 2003.
6. Ereshefsky L., Stanford Jhee and Dale Grothe. Antidepressant Drug-Drug Interaction Profile Update. *Drugs*, 2005; 6 (6): 323-336.
7. Katon WJ., Clinical and health services relationships between major depression, depressive symptoms, and general medical illness. *Biological Psychiatry*, 2003, 54(3): 216–226.
8. Katzung B.G., *Basic & Clinical Pharmacology*, 10th Edition, Lange Medical Books; McGraw-Hill, Stamford, Connecticut, SUA, 2007.
9. Lam RW. et al., Prescribing antidepressants for depression in 2005: Recent concerns and recommendations. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 2004, 49(12):1–6.
10. Masand PS., S. Gupta. Selective Serotonin- Reuptake Inhibitors: An Update. *Harvard Rev Psychiatry*, 1999, Vol 7, No 2.

Scanned with OKEN Scanner

11.Mourilhe P. and Peter E. Stokes. Risks and Benefits of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in the Treatment of Depression. *Drug Safety*, 1998 Jan; 18 (1): 57-82.
12.Palage M., Ana Mureşan. *Medicaţia afecţiunilor sistemului nervos central.* Editura Medicală Universitară Iuliu Haţieganu, Cluj- Napoca, 2006.
13.Prelipceanu D., *Psihiatrie, Note de curs*. Edit InfoMedica; 2003.
14. Lăzărescu M., *Psihopatologie clinică*. Editura Helicon, Timişoara; 2003
15.Rang H.P., Dale M.M., Ritter J.M., *Pharmacology*, 6th Edition, Williams&Wilkins, Baltimore, Maryland, 2007.
16.Sweetman S. (Ed.), Martindale: *The Complete Drug Reference*. London: Pharmaceutical Press. Electronic version, 2007.
17.Udriştoiu T., Dragoş Marinescu, *Ghid terapeutic. Depresie majoră.*, Editura Medicală Universitaria, Craiova; 2001
18.Whooley MA, GE Simon, Managing Depression in Medical Outpatients, *New Engl. Jour. of Med,* 2000; 343(26):1942-50.
19.Wille SMR, Sarah G. Cooreman, H.M. Neels, W.E.E. Lambert. Relevant Issues in the Monitoring and the Toxicology of Antidepresants Critical *Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 2008, 45(1):25-89.
20.Yager J, Gitlin MJ, Depression section of Clinical manifestations of psychiatric disorders. In BJ Sadock, VA Sadock, eds., *Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 2005, 8th ed., vol. 1, pp. 991–992. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.
21.Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration, 2008, *PLoS Med.* 5 (2): e45.
22.Nutt DJ, Malizia AL., Why does the world have such a 'down' on antidepressants? *J Psychopharmacol.* 2008 May;22(3):223-6.
23.Tarţău L., *Durerea viscerală*, Editura Junimea, Iaşi, 2008.

Scanned with OKEN Scanner

CONTRACEPȚIA ORALĂ: ARGUMENTE PRO ȘI CONTRA

Dr. Minodora Diaconu[1], Dr. Allia Șindrilar[2], Prof. Dr. Cătălina Elena Lupușoru[3]
[1]Clinica a III-a, Spitalul de Obstetrică și Ginecologie "Cuza Vodă,
[2] Clinica a III-a, Spitalul de Obstetrică și Ginecologie"Elena Doamna",
[3]UMF Gr.T. Popa Iași
Disciplina de Farmacologie-Algeziologie, Iași, Romania

Abstract: Aim: Presentation of a meta analysis of pro and contra arguments, of utilization of oral contraceptive medication. Oral contraceptives are the most popular type of birth control and proven to be over 99% effective when used correctly. Many women differ in their response to oral contraceptives depending upon their menses type, their body type (underweight, normal weight, overweight) and their ovarian hormone sensitivity (estrogen-sensitive, androgen-sensitive, progesterone-sensitive). This group of drugs does not protect against reproductive tract infections, including AIDS. Two types of female oral contraceptive pill are widely available: the combined oral contraceptive pill contains estrogen and a progestogen, and is taken once per day, the progestogen only pill contains only progestogen, and is also taken once per day. Combination oral contraceptives act by suppression of gonadotropins. Although the primary mechanism of this action is inhibition of ovulation, other alterations include changes in the cervical mucus (which increase the difficulty of sperm entry into the uterus) and the endometrium (which reduce the likelihood of implantation). Women often experience some minor side effects, including: irregular bleeding, nausea, breast tenderness, water retention, mood changes. An increased risk of the following serious adverse reactions has been associated with the use of combination hormonal contraceptives: thrombophlebitis and venous thrombosis with or without embolism, arterial thromboembolism, pulmonary embolism, myocardial infarction, cerebral hemorrhage, cerebral thrombosis, hypertension, gallbladder disease, hepatic adenomas or benign liver tumors. The effectiveness of the oral contraceptives are lowered when taken with certain medications, including antibiotics, anti-seizure, tuberculosis, and migraine medications. The metabolism of hormonal contraceptives may be also influenced by various drugs. Of potential clinical importance are drugs that cause the induction of enzymes that are responsible for the degradation of estrogens and progestins, and drugs that interrupt entero-hepatic recirculation of estrogen (e.g. certain antibiotics). **Keywords:** contraceptives, estrogen, progestogen, advers effects.

Scanned with OKEN Scanner

Rezumat: Scop: Prezentarea unei metaanalize referitoare la argumentele pro şi contra privind utilizarea medicaţiei contraceptive. Administrarea contraceptivelor orale reprezintă cea mai utilizată metodă de control a sarcinii, acestea, fiind eficace în proporţie de 99% dacă se administrează corect. Multe femei prezintă un răspuns diferit la contracepticele orale, în funcţie de tipul menstruaţiilor, greutate (sub-, normo-, sau supraponderale), sensibilitatea hormonală ovariană (estrogen-, androgen-, progesteron sensibilă). Acest grup de medicamente nu asigură însă protecţie asupra infecţiilor cu transmitere sexuală, inclusiv SIDA. Sunt disponibile două tipuri de contraceptive orale: cele ce conţin estrogeni şi progestative (se administrază o dată pe zi), şi cele ce conţin doar progestative (se administrază tot doar o dată pe zi). Contraceptivele orale acţionează prin supresia gonadotropinelor. Deşi mecanismul primar de acţiune este reprezentat de inhibarea ovulaţiei, alte modificări includ alterarea mucusului cervical (ce face dificilă pătrunderea spermei în uter) şi perturbări la nivelul endometrului (împiedicând nidarea). Femeile prezintă frecvent o serie efecte adverse minore, precum sângerări neregulate, greţuri, tensiune la nivelul sânilor, retenţie de apă. Apariţia de efecte adverse serioase prezintă un un risc crescut în cazul combinaţiilor hormonale contraceptive: tromboflebite şi tromboze venoase, cu sau fără embolism, tromboembolism arterial, embolism pulmonar, infarct de miocard, hemoragie cerebrală, tromboză cerebrală, hipertensiune, afecţiuni ale veziculei biliare, tumori benigne sau adenoame hepatice. Eficacitatea contraceptivelor orale este scăzută în condiţiile asocierii cu unele medicamente inclusiv antibiotice, anticonvulsivante, antituberculoase şi antimigrenoase. Metabolismul contraceptivelor hormonale poate fi influenţat de asemenea de unele medicamente. O importanţă clinică o prezintă medicamentele inductoare enzimatice, care sunt responsabile de degradarea estrogenilor şi a progestativelor, precum şi medicamentele ce influenţează recircularea enterohepatică a estrogenilor (de exemplu unele antibiotice). **Cuvinte cheie:** contraceptive, estrogen, progestativ, efecte adverse.

1. Date generale

În general, contraceptivele orale sunt preferate pentru controlul apariţiei unei sarcini, ele fiind o opţiune atractivă mai ales prin administrarea facilă în ambulator.

Această metodă are o eficienţă ridicată şi este foarte convenabila din multiple motive:

- este relativ eftină
- nu modifică calitatea actul sexual
- determină cicluri menstruale regulate
- ameliorează acneea

Scanned with OKEN Scanner

- scade până la dispariţie durerea menstruală şi celelalte simptome ale sindromului premenstrual
- scade fluxul de sânge şi implicit previne producerea anemiei
- scade mult riscul de cancer ovarian şi de endometru
- diminuează chisturile ovariene şi nodulii mamari benigni
- are relativ reduse reacţii secundare.

În prezent există mai multe tipuri de contraceptive:

- *combinate*, ele fiind cel mai des utilizate, asociază un estrogen cu un progestativ. Ele sunt monofazice (care conţin cantităţi egale de hormoni: estrogen şi progestativ (macrodozate, normodozate, minidozate) şi multifazice (trifazice);
- *secvenţiale*: conţin numai estrogen în prima parte a ciclului, pentru ca în a doua parte a sa, să se adauge şi progestativ. Acest tip de contraceptive, nu este frecvent utilizat;
- *microdozate* ce conţin numai progestativ, fiind indicate frecvent, la femeile care alăptează, din a treia săptămână după naştere, fără întrerupere, neputându-se lua pilulele combinate, deoarece estrogeni pot trece prin laptele matern în organismul copilului. (Darney PD et al., 2005) (Katzung BG, 2007) (Loose DS et al., 2006)

1.1.Mecanism de acţiune

- estrogenul şi progestativul suprima secreţia de gonadotrofine hipofizare şi inhibă ovulaţia.
- produc modificari ale mucusului cervical, care se îngroaşă, devine vâscos şi împiedică astfel migrarea spermatozoizilor prin canalul cervical.
- endometrul suferă o serie de transformări specifice care împiedică nidarea oului. (Rang&Dale, 2007)

1.2. Administrare

Anticoncepţionalele se administrează zilnic la aceeaşi, din prima zi a ciclului menstrual, timp de 21 zile, apoi 7 zile pauză şi apoi 28 de zile, fără pauză. În cazul în care se uită administrarea pilulei, aceasta se poate face în termen de maximum 12 ore, faţă de ora obişnuită.

Dacă contraceptivul nu se ia în acest interval, el se va arunca, şi se continuă administrarea celorlalte comprimate, iar, până la următorul ciclu menstrual, se vor folosi suplimentar, alte metode contraceptive. (Rivero R et al., 1999) (Glasie A., 2006) (Rang&Dale, 2007)

Scanned with OKEN Scanner

2. Indicațiile contraceptivelor orale

De-a lungul timpului, a devenit evident că medicația contraceptivă poate fi benefică pentru sănătatea femeilordeoarece vizează următoarele aspecte: oferirea unei contracepții foarte eficiente, tratarea unor afecțiuni ginecologice şi prevenirea apariției altora. (Hatcher &Nelson, 2004)

- pentru evitarea sau planificarea sarcinilor în următoarele situații:
  - femeile tinere şi adolescentelor active sexual
  - nulipare
  - lăuzelor care nu alăptează
  - dacă este necesară o contracepție reversibilă de scurtă durată
  - imediat după avort
  - afecțiuni cu transmitere ereditară
  - infecții ce se pot transmite la făt (sifilis)
  - boli la care adăugarea unei sarcini, pune în pericol viața mamei (cardiopatii) sau îi scad supraviețuirea (neoplazii). (Darney PD et al., 2005) (Speroff L. et al., 2003) (Katzung BG, 2007)
- în tratamentul unor stări patologice:
  - acnee
  - hirsutism
  - dismenoree
  - chisturi ovariene
  - posibil în endometrioză, în unele forme de fibrom uterin
  - mastoze, noduli mamari benigni
  - femei cu antecedente familiale cu cancer ovarian
  - femei cu anxietăți legate de eventualitatea unei sarcini. (Trussel J, 1998) (Huber J et al., 2006) (Rang&Dale, 2007)
- situații particulare când se indică preparate care conțin numai progestative:
  - femei care alăptează;
  - femei mai în vârstă, în special peste 40 ani (au un risc trombo-embolic scăzut);
  - femei la care estrogenii sunt contraindicați (cu hipertensiune arterială, care alăptează). (Shenfield GM, 1993) (Speroff L. et al., 2003) (Darny PD et al., 2005) (Hatcher &Nelson, 2004)
- preventiv
  - pentru o menstruație regulată, cu reducerea durerii şi osângerare mai puțin abundent;
  - reducerea riscului de cancer ovarian şi de endometru;
  - reducerea incidenței bolilor benigne ale sânului; (Katzung BG, 2007) (Aronson JK, 2006)

Scanned with OKEN Scanner

3. Efectele adverse ale medicației contraceptive

La primele 3-4 cicluri de administrare a contraceptivelor orale, pot să apară ușoare grețuri, ameteli, cefalee, întărirea sânilor și așa numitul "spotting" - sângerare vaginală redusă cantitativ. Toate acestea nu au importanță patologică și sunt reversibile după 3-4 luni de utilizare. (Rang&Dale, 2007)

3.1. Afecțiuni cardiovasculare

- apar cu un grad de risc de patru ori mai mare la femeile care folosesc contraceptive orale (în special infarct de miocard).

Morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară raportate la conținutul de estrogeni al preparatelor sunt semnificativ scăzute prin utilizarea unor preparate ce conțin sub 50 grame estrogen/comprimat. Vârsta și fumatul au un rol foarte important asupra riscului de deces prin infarct miocardic, îin special la femeile trecute de 35 de ani, fumătoare. (Lewis M. Et al., 1996) (Katzung BG, 2007)

3.2. Tromboembolism

- estrogenii produc o creștere a factorilor de coagulare, fapt ce explică creșterea incidenței trombozelor superficiale și profunde, în cazul utilizării contraceptivelor orale. (Aronson JK, 2006) (Rang&Dale, 2007)

3.3. Hipertensiunea arterială apare la aproximativ 5% dintre femeile ce folosesc contraceptive orale, după un interval de 5 ani de utilizare. (Hatcher&Nelson, 2004)

3.4. Afectare hepatică

- s-a observat o legătură între folosirea contraceptivelor orale, o perioadă mai mare de 5 ani și apariția de tumori hepatice rare, de tip adenom hepatocelular, cu o incidență de 3 cazuri la 100.000 de femei. (Rominen I et al., 1999)
- ictere colestatice (la preparate ce conți progestative)
- incidență crescută a calculozelor biliare. (Katzung BG, 2007)

3.5. Modificări la nivelul sânilor, ovarelor, uterului

- galactoree
- creștere de volum a sânilor
- suprimarea lactației (în cazul contraceptivelor ce conțin doze mari de estrogeni și progesteron.
- deprimarea funcției ovariene (în utilizare cronică)
- reducerea de volum a ovarelor
- hipertrofia colului uterin și formare de polipi cervicali
- scăderea secreției de mucus cervical

Scanned with OKEN Scanner

- atrofie glandulară intensă, cu reducerea sângerărilor genitale, până la amenoree, care persistă uneori mulţi ani după întreruperea terapiei. Incidenţa amenoreei este cuprinsă între 0,2 şi 3,1%. (Darney PD et al., 2005) (Rang&Dale, 2007) (Weir GC et al., 2006)

3.6. Modificări metabolice

- creşterea trigliceridelor serice şi a colesterolului liber
- creşterea ratei de absorbţie a glucidelor la nivelul tractului gastrointestinal. (Weir GC et al., 2006) (Aronson JK, 2006)

3.7. Stări depresive şi iritabilitate crescută (Katzung BG, 2007)

Un dezavantaj major al contraceptivelor orale este acela că nu protejează de BTS (bolile cu transmitere sexuală: HIV, hepatită, gonoree, chlamidia, etc).

4. Interacţiuni medicamentoase

Metabolizarea contraceptivelor orale este accelerată de unele medicamente, care vor scădea eficienţa protecţiei contraceptive şi vor necesita, utilizare unei alte metode contraceptive suplimentare.

Eficacitatea contraceptivă poate fi redusă la femeile care folosesc concomitent rifampicină, barbiturice, antiepileptice (fenitoin, carbamazepină), antibiotice (amplicilină, tetraciclina, cloramfenicol, neomicină), sulfonamide, metronidazol, griseofulvină şi fenilbutazonă. Sângerarea intermenstruală poate fi primul semn al acestei interacţiuni. (Back DJ et al., 1990) (DeRossi S et al., 2002) (Shenfield GM, 1993) (Rominen I et al., 1999) (Stockley JK, 2006) Utilizarea contraceptivelor orale, reprezintă cea mai folosită metodă de planificare a sarcinii, în întreaga lume. Realizată pentru prima data acum 50 de ani, ea a fost în mod continuu îmbunătăţită, prin folosirea unor concentraţii hormonale cât mai mici, introducerea unor noi progestative şi a unor noi combinaţii hormonale. (Sitruk-Ware R., 2006)

Eficacitatea lor este de aproximativ 100%, în condiţiile administrării corecte şi a evitării interacţiunilor medicamentoase.

Bibliografie selectivă

1. Aronson JK- Meyler's Side Effects of Drugs. *Encyclopedia of Adverse Drug Reaction and Interactions*, Elsevier, 2006, fifteeh edition.
2. Back DJ, Orme M.LE. Pharmacokinetic drug interactions with oral contraceptives. *Clin. Pharmacokinet.*, 1990; 18:472-484.
3. Darney PD, Speroff LA, Clinical guide for contraception (4th ed.). Hagerstown MD: Lippincott Williams & Wilkins. 2005, pp. 72.

Scanned with OKEN Scanner

4.DeRossi S, Hersh E, Antibiotics and oral contraceptives. *Dent. Clin. North Am.*, 2002, 46 (4): 653–64.
5.Glasier A., Contraception, in DeGroot, Leslie J.; Jameson, J. Larry (eds.). *Endocrinology* (5th ed.), 2006, Philadelphia: Elsevier Saunders. pp. 2993–3003.
6.Hatcher & Nelson, Combined Hormonal Contraceptive Methods. in Hatcher, Robert D. *Contraceptive technology* (18th ed.)., 2004, New York: Ardent Media, Inc. pp. 403,432,434.
7.Huber J., Walch K. Treating acnee with oral contraceptives: use of lower doses, *Contraception*, 2006, Jan; 73 (1): 23-9.
8. Katzung B.G., *Basic & Clinical Pharmacology*, 10th Edition, Lange Medical Books; McGraw-Hill, Stamford, Connecticut, SUA, 2007.
9.Lewis M, Spitzer WO, Heinemann LAJ, MacRae KD, Bruppacher R, Thorogood M on behalf of Transnational Research Group on Oral Contraceptives and Health of Young Women. Third generation oral contraceptives and risk of myocardial infarction: an international case-control study., *Br. Med. J.*, 1996; 312:88-90.
10.Loose DS.; Stancel GM., Estrogens and Progestins, in Brunton, Laurence L.; Lazo, John S.; Parker, Keith L. (eds.). Goodman & Gilman's, The *Pharmacological Basis of Therapeutics* (11th ed.)., 2006, New York: McGraw-Hill. pp. 1541–1571.
11.Rang H.P., Dale M.M., Ritter J.M., *Pharmacology*, 6th Edition, Williams&Wilkins, Baltimore, Maryland, 2007.
12.Rivera R, Yacobson I, Grimes D., The mechanism of action of hormonal contraceptives and intrauterine contraceptive devices. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1999, 181 (5 Pt 1): 1263–9.
13.Romieu I, Belin J et al., Oral Constraceptives and Breast Cancer Review and Meta-Analysis, *Cancer*, 1990; 66: 2253-2263.
14.Shenfield GM. Oral Contraceptives. Are drug interaction of clinical significance? *Drug Saf.*, 1993 Jul;9(1):21-37.
15.Sitruk-Ware R. New progestangens for contraceptive use, *Hum. Reprod. Update*, 2006 Mar-Apr; 12(2):169-78.
16.Speroff L; Darney PD., Oral Contraception. *A Clinical Guide for Contraception* (4th ed.)., 2005, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. pp. 21–138.
17.Stockley IH (Ed), *Drug Interactions*. London: Pharmaceutical Press. Electronic version, Edition 2005.
18.Trussel J. Contraceptive efficacy. In Hatcher RA, Trussel J, Stewart F, Cates W, Stewart GK, Kowal D, Guest F. *Contraceptive Technology: Seventeenth Revised Edition.* New York NY: Irvington Publishers, 1998.
19.Weir GC.; DeGroot LJ; Grossman A.; Marshall JF.; Melmed S; *Endocrinology* (5th ed.), 2006, St. Louis, Mo: Elsevier Saunders. pp. 2999.

Scanned with OKEN Scanner

STRESS HORMONES IN ACUTE ALCOHOL INTOXICATION / HORMONII DE STRES ÎN INTOXICAȚIA ACUTĂ CU ALCOOL

Dr. Cătălin Diaconu[1], Prof. Dr. Cătălina Elena Lupuşoru[2]
[1]Unitatea de Primire Urgențe, Spitalul "Sfântul Spiridon", Iaşi, Romania
[2]UMF Gr.T. Popa Iaşi
Disciplina de Farmacologie-Algeziologie, Iaşi, Romania

Abstract: Aim: Theoretical argumentation of stress hormones activity modifications in acute alcohol intoxication. The body responds to stress through a hormone system called the hypothalamic-pituitary adrenal (HPA) axis. Acute alcohol intoxication activates the HPA axis and results in elevated glucocorticoid levels. The magnitude and duration of the glucocorticoid response, depend on the amount of alcohol consumed. Alcohol ingestion elevates pituitary-gonadal axis hormones β-endorphine and prolactin, which may disrupt the reproductive function. Acute alcohol intoxication produce a large increase of ACTH, β-endorphine, prolactin, cortisol in adult person. Alcohol may also modify central levels of corticotropin-releasing hormone (CRH), opioid peptides, catecholamines and gamma aminobutyric acid, substances involved in ACTH, prolactine and β-endorphine secretion. The effects of alcohol on pituitary-gonadal axis hormones may depend on gender and sexual maturation of thebody. This homones release, as response to acute alcohol intoxication is greater in women that in men. Acute alcohol intoxication produces a decrease in LH in men, but not in women, and an opposite change of pattern in testosteron according to gender, with an increase in plasma testosterone in women and a decrease in plasma testosterone in men. The glucocorticoid-based stress response system, plays, a key role in the physiological and psychological reactivity to alcohol. In response to alcohol, the levels of cortisol, the chief glucocorticoid hormone in humans, can be substantial increased as in various stressful circumstances. Interestingly, blood alcohol concentrations below 0.1 percent appear to have little effect on HPA axis activation. Furthermore, the 0.1 percent level has been considered a threshold for alcohol-related impairment and intoxication. The pathophysiologic mechanism by which alcohol leads to HPA axis activation has not been established, but appears to depend on genetic factors. One possibility is that alcohol disinhibits the inhibitory circuits of the HPA axis. A second possibility is that the HPA axis may be activated in response to alcohol, as part of whole body stress response. **Keywords:** stress hormones, acute intoxication, alcohol.

Scanned with OKEN Scanner

Rezumat: Scop: Argumentarea teoretică a modificărilor activității hormonilor de stres în intoxicația acută cu alcool. Organismul reacționează la stress, printr-un sistem hormonal, numit axa hipotalomo-hipofizo-adrenală. Intoxicația acută cu alcool activează această axă, ceea ce determină creşterea nivelurilor glucocorticosteroizilor. Intensitatea şi durata răspunsului glucocorticoid, depinde de cantitatea de alcool consumată. Ingestia de alcool determină creşterea eliberării hormonilor axei hipofizo-gonadală β-endorfină şi prolactină, care pot să perturbe funcția reproductivă. Intoxicația acută cu alcool produce o creştere importantă a ACTH, β-endorfină, prolactină, cortizol la persoanele adulte. Alcoolul poate de asemenea modifica nivelurile centrale de hormon eliberator de corticotropină (CRH), peptide opioide, catecolamine şi acid gamaamino butiric, substanțe implicate în secreția de ACTH, β-endorfină şi prolactină. Efectele alcoolului asupra axei hipofizo-gonadală, poate să depindă de sex şi de maturarea sexuală a organismului. Eliberarea hormonilor de stres, ca răspuns la intoxicația acută cu alcool, este mai accentuată la femei decât la bărbați. Intoxicația acută cu alcool produce o scădere a LH la bărbat, dar nu şi la femeie, şi o modificare inversă a eliberării de testosteron, în raport de sex, cu o creştere a nivelului plasmatic al testosteronului la femeie şi o scădere a sa la bărbat. Sistemul de răspuns la stres, bazat pe glucocorticoizi, joacă un rol cheie în reactivitatea fiziologică şi psihică la alcool. Ca răspuns la alcool, nivelurile de cortizol, pot fi substanțial crescute, similar unor situații stresante. Este interesant faptul că o alcoolemie de sub 0.1, pare să aibă un efect mic asupra activării axei hipotalomo-hipofizo-adrenală. Mai mult, acest nivel al alcoolemiei e considerat un prag, peste care se produc modificări şi intoxicații dependente de alcool. Mecanismul fiziopatologic prin care alcoolul activează axa hipotalomo-hipofizo-adrenală, nu este încă elucidat, dar pare să depindă de factori genetici. O posibilitate ar fi aceea a dezinhibării de către alcool a circuitelor ce inhibă axa hipotalomo-hipofizo-adrenală. A doua posibilitate ar fi aceea că axa hipotalomo-hipofizo-adrenală poate fi activată ca răspuns la alcool, ca o parte a răspunsului la stres a intregului organism.
Cuvinte cheie: hormoni de stres, intoxicație acută, alcool.

1. Date generale

Stresul a fost numit de către medici boala secolului XXI. În prezent stresul a ajuns să reprezinte factorul principal care declanşeaăza multe alte boli grave, precum cele cardiace, hipertensiunea arterială şi ulcerul gastroduodenal.

Stresul reprezintă sindromul de adaptare pe care individul îl realizează în urma agresiunilor mediului; ansamblu care cuprinde încordare, tensiune, constrângere, forță, solicitare, tensiune.

Scanned with OKEN Scanner

Este un ansamblu de reacţii al organismului uman faţă de acţiunea externă a unor agenţi cauzali (fizici, chimici, biologici şi psihici), constând în modificări morfo-funcţionale, cel mai adesea endocrine.

Stresul este o consecinţă inevitabilă a vieţii contemporane. Orice tip de stres apare pe fondul adaptării permanente a organismului la mediu, când se poate produce un dezechilibru marcant între solicitările mediului şi posibilităţile de răspuns reale ale individului. Stresul ar putea fi descris ca fiind un răspuns normal la o situaţie anormală. (Baba Al et al., 1993)

Factorii de stres pentru om sunt foarte variabili. Pot fi de ordin psihic (conflicte, nemulţumiri profesionale sau familiale, oboseală, etc.), de ordin socio-cultural sau de ordin fizic (durerea, stările infecţioase, etc.).

2. Fazele stresului şi adaptarea la stres

Fazele clinice ale stresului sunt reprezentate de:

- primul stadiu, ce constituie reacţia de alarmă a organismului la o agresiune stresantă
- al doile stadiu este cel de revenire când după primul contact cu agentul stresor organismul se adaptează, comportamentul individului fiind aparent normal, persistând modificări specifice stadiului anterior;
- al treilea stadiu este cel de epuizare, când se deprimă capacitatea de adaptare a organismului la factorii de stres din mediu. (Spencer RL. et al., 1991) (Mcewen BS, 2007)

Stresul prelungit afectează direct sănătatea. Efectele cele mai cunoscute se manifestă prin slăbirea sistemului imunitar, creşterea tensiunii arteriale, accelerarea ritmului cardiac, scăderea gradului de oxigenare a creierului, afectarea sistemului gastrointestinal, măreşte posibilitatea aparitiei infecţiilor, a cancerului şi a bolilor autoimmune. Stresul afectează psihicul, cu forme specifice de manifestare în funcţie de tipurile de personalitate. (Spencer RL. et al., 1991)

Stresul este de două feluri: primar şi cronic. Ambele tipuri de stres favorizează eliberarea de adrenalină şi cortizon.

Sistemul neuroendocrin protejează organismul de orice ameninţare din interiorul sau exteriorul său, iar hormonii cei mai activi în îndeplinirea acestui scop sunt hormonii de stres. (Axelrod J et al., 1984) (Tsigos C et al., 2002) (Baba Al et al., 1993)

Adaptarea presupune păstrarea integrităţii organismului care este în permanenţă ameninţată de agenţii stresori de toate tipurile. În plus adaptarea presupune realizarea unui echilibru dinamic cu mediul. Stresul apare în momentul când acest echilibru al adaptării se perturbă. Această perturbare este reversibilă. (Mcewen BS, 2007) (Frias J et al., 2002)

Scanned with OKEN Scanner

3. Hormonii de stres

În epoca modernă oamenii sunt în permanenţă supuşi unui stres cronic ce reprezintă un stimul constant pentru cascada hormonilor de stres.

În timpul unei reacţii anxioase, printr-un lanţ de stimulări ale sistemului nervos şi cel neuroendocrin, sunt eliberati anumiţi hormoni - catecolamine (adrenalina, noradrenalina), cortizol, vasopresina, ACTH, STH. Prima din aceste substanţe este adrenalina, eliberată de glandele suprarenale. (Sarapolsky RM, 1996) (Spencer RL et al., 1999)

Eliberarea acestui hormon oferă acel impuls energetic de care are nevoie organismul pentru a se apăra în faţa evenimentelor care pot să afecteze buna funcţionare internă şi externă a corpului. (Müller MB et al., 2005) (Tsigos C et al., 2002) (Baba Al et al., 1993)

Un alt hormon eliberat este cortizonul. Acesta asigură energia suplimentară de care are nevoie organismul, pentru a trece peste ceea ce afectează viaţa normală. Acesti hormoni acţionează asupra celulelor din diferite ţesuturi şi organe, producând iniţial modificări funcţionale reversibile sau ireversibile, apoi, ca urmare a anxietăţii cronice, modificări organice reversibile sau ireversibile. De exemplu, printre efectele rezultate în urma acţiunii catecolaminelor la nivelul inimii, sunt: creşterea frecvenţei, a contractilităţii, a automatismului cardiac. La acelaşi nivel, cortizolul produce: creşterea debitului cardiac, hipervolemie. (Arafah BM., 2006) (Mcewen BS, 2007) (Frias J et al., 2002)

Un răspuns normal în situaţii de anxietate sau stres (au componente biologice foarte apropiate) ar fi tahicardia, fluctuaţiile tensionale. Modificările funcţionale apar ca sincope, lipotimii, palpitaţii, hiper- sau hipotensiune.

La nivel comprtamental stresul conduce la consumul excesiv de alcool, de tutun, de droguri, care la rândul lor afectează starea de sănătate.

4. Efectele alcoolului asupra hormonilor de stres

Alcoolul poate reprezenta o cauză majoră a stresului. Dacă alcoolul este asociat cu stresul, combinaţia poate deveni fatală. Alcoolul stimulează secreţia de adrenalină, ceea ce duce la creşterea tensiunii nervoasă, irascibilitate şi insomnia. Totodată reprezintă un factor de stres pentru întreg organismul, producând o creştere a tensiunii arteriale. Excesul de alcool duce la creşterea depozitelor de grăsime din zona inimii şi slăbeste apărarea imunitară a organismului. De asemenea, alcoolul micşorează capacitatea ficatului de a elimina toxinele din organism. (Gelder M et al., 1996) (Knoob GF et al., 2006)

Intoxicaţia acută cu alcool activează axa hipotalomo-hipofizo-adrenală, ceea ce determină creşterea nivelurilor glucocorticosteroizilor. Intensitatea şi durata răspunsului glucocorticoid, depinde de cantitatea de alcool consumată. (Frias J et al., 2002) (Axelrod J et al., 1984)

Scanned with OKEN Scanner

Sistemul de răspuns la stres, bazat pe glucocorticoizi, joacă un rol cheie în reactivitatea fiziologică şi psihică la alcool. Ca răspuns la alcool, nivelurile de cortizol, pot fi substanțial crescute, similar unor situații stresante. Este interesant faptul că o alcoolemie de sub 0.1, pare să aibă un efect mic asupra activării axei hipotalomo-hipofizo-adrenală (Knoob GF et al., 2006). Mai mult, acest nivel al alcoolemiei e considerat un prag, peste care se produc modificări şi intoxicații dependente de alcool. (Spencer RL et al., 1999) (Tsigos C et al., 2002) (Sarapolsky RM, 1996)

Eliberarea hormonilor de stres este realizată şi în cazul consumului de alcool, atât în cazul consumului acut, cât şi a consumului cronic. Majoritatea persoanelor care consumă alcool o fac pentru a obține o stare de euforie, drept recompensă (Fox HC et al., 2007).

Studiile recente au sugerat că persoanele care consumă alcool o fac pentru o aparentă corectare a disfuncționalității răspunsului la stres. Foştii alcoolici continuă să prezinte, chiar după perioade lungi de abstinență, o inhibare puternică a sistemelor de răspuns la stres. În plus, la aceste persoane, sistemele de răspuns la stimulii de stres prezintă hipersensibilitate la serotonină. Astfel, administrarea de fenfluramină, substanță care induce o creştere a activității serotoninei, determină o activare mai puternică a axei hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenale la persoanele consumatoare de alcool, comparativ cu persoanele nealcoolice. (Anthenelli RM, 2001).

Nivelurile serice de cortisol sunt crescute atât în timpul consumului masiv de alcool, cât şi după încetarea acestuia, timp de câteva săptămâni sau luni. Astfel, în timpul consumului masiv de alcool, valorile cortisolului seric sunt de 2-3 ori mai mari decât la persoanele nealcoolice (Hardin E. et al., 2008) (Knoob GF et al., 2006).

În cazul în care perioada de abstinență la alcool a fost de cel puțin 4 luni, s-a pus în evidență o creştere a răspunsului cortisolic de două ori comparativ cu persoanele nealcoolice. Mai mult, la alcoolici, răspunsul hormonal indus de stres nu revine foarte repede la nivelurile bazale. S-a observat că persoanele cu un risc mare de apariție a alcoolismului, prezintă niveluri ridicate ale răspunsului cortisolic după administrarea de fenfluramină, la fel ca şi persoanele dependente de alcool (Anthenelli RM, 2001) (Fox HC et al., 2007).

Nivelurile serice crescute de cortisol sunt responsabile de problemele medicale, mai ales cele de natură psihiatrică, ale consumatorilor cronici de alcool (Hardin E. et al, 2008). Simptomatologia indusă de producerea de cortisol în exces este similară cu cea din sindromul Cushing: diabet, oboseală musculară, osteoporoză, ateroscleroză, hipertensiune arterială, scăderea imunității, tulburări de memorie, tulburări ale somnului, tulburări de dispoziție, atrofie cerebrală şi degenerare nervoasă în hipocampusul anterior.

Scanned with OKEN Scanner

Toate aceste simptome apar frecvent la populația în vârstă, fiind accentuată în special la consumatorii cronici de cantități mari de alcool. (Fox HC et al., 2007) (Knoob GF et al., 2006)

Excesul prelungit de cortisol seric la alcoolici este responsabil, cel puțin parțial, de îmbătrânirea prematură sau exagerată, întâlnită la alcoolici (Pfefferbaum B et al, 1999).

5. Intoxicația acută cu alcool și stresul

Alcoolul este deprimant al sistemului nervos central (SNC) putând induce toate stadiile anesteziei.

Intoxicația cu alcool se mai numește și beție simplă, și reprezintă ingestia recentă a unei cantități excesive de alcool, ce produce modificări comportamentale și clinice acute.

Manifestările clinice variază în funcție de nivelul alcoolemiei: (Gelder M. et al., 1996)

➢la o alcoolemie de 0,5 – 1,5‰ – faza de excitație euforică
- stare de euforie, logoree
- comportament necontrolat
- capacități fizice și intelectuale diminuate

Această stare de "excitație" este rezultatul acțiunii deprimante a alcoolului asupra centrilor superiori, care scapă de sub controlul activității centrilor inferiori.
- modificări:- cardiovasculare: (vasodilatație cu senzații de căldură)
- gastrointestinale: (crește secreția acidă de suc gastric)
- renale: (creșterea diurezei)

➢la o alcoolemie 1,5 – 2,5‰ - starea de beție alcoolică
- dizartrie idei confuze, incoerente
- diminuarea sensibilității
- tulburări de vedere, auz
- tulburări de echilibru
- tulburări de comportament
- grețuri, vărsături (datorate gastritei acute alcoolice)

➢la o alcoolemie de peste 2,5‰ - coma alcoolică (ca urmare a acțiunii deprimante profunde a alcoolului asupra SNC)
- anestezie generală, cu abolirea reflexelor osteotendinoase
- pupile normale sau midriatice
- rar convulsii (determinate de hipoglicemia indusă de alcool, mai ales de copii)

Scanned with OKEN Scanner

Ingestia de alcool determină creşterea eliberării hormonilor axei hipofizo-gonadală β-endorfină şi prolactină, care pot să perturbe funcția reproductivă. Intoxicația acută cu alcool produce o creştere importantă a ACTH, β-endorfină, prolactină, cortizol la persoanele adulte.

Alcoolul poate de asemenea modifica nivelurile centrale de hormon eliberator de corticotropină (CRH), peptide opioide, catecolamine şi acid gamaamino butiric, substanțe implicate în secreția de ACTH, β-endorfină şi prolactină. (Grobin AC et al., 1998) (Morrow AL et al., 2001) (Torres JM et al., 2001) (Land BB et al., 2008)

Coma profundă duce la moarte prin insuficiență respiratorie acută, insuficiență circulatorie. În cursul comei pot apărea o serie de complicații, care deseori pun în pericol viața persoanei: aspirarea vărsăturilor şi asfixie, aspirarea de suc gastric acid şi pneumonie chimică, accidente vasculare cerebrale, traumatisme cerebrale, pancreatită acută. Trezirea din comă este urmată de cefalee, fenomene de gastrită acută, stare de rău general.

Efectele alcoolului asupra axei hipofizo-gonadală, poate să depindă de sex şi de maturarea sexuală a organismului. Eliberarea hormonilor se stres, ca răspuns la intoxicația acută cu alcool, este mai accentuată la femei decât la bărbați. Intoxicația acută cu alcool produce o scădere a LH la bărbat, dar nu şi la femeie, şi o modificare inversă a eliberării de testosteron, în raport de sex, cu o creştere a nivelului plasmatic al testosteronului la femeie şi o scădere a sa la bărbat. (Rapkin AJ et al., 1997) (Torres JM et a., 2003) (Purdy RH et al., 1991)

Mecanismul fiziopatologic prin care alcoolul activează axa hipotalomo-hipofizo-adrenală, nu este încă elucidat, dar pare să depindă de factori genetici.

O posibilitate ar fi aceea a dezinhibării de către alcool a circuitelor ce inhibă axa hipotalomo-hipofizo-adrenală. A doua posibilitate ar fi aceea că axa hipotalomo-hipofizo-adrenală poate fi activată ca răspuns la alcool, ca o parte a răspunsului la stres a intregului organism. (Mcewen BS, 2007) (Knoob GF et al., 2006)

6. Cercetări experimentale pe animale de laborator

Datele din literatura de specialitate au evidențiat, pe modele animale folosind şobolani Wistar, o ansă feedback pozitivă între eliberarea hormonilor de stres şi diferite tipuri de agresiune, realizate experimental. Un mecanism similar a fost demonstrat, ulterior, la oameni, explicând,de exemplu, nu numai stresul din timpul traficului şi manifestările de agresivitate ale conducătorilor autovehiculelor pe şoselele aglomerate, dar şi comportamentul agresiv, reprezentat de dezvoltarea unei reacții de stres, din cauza necesității opririi corecte, exact înainte de stop (Adelson R., 2004) (Hardin E et al., 2008).

Scanned with OKEN Scanner

Datele experimentale sugerează, de asemenea, că agresiunea exercitată asupra "centrilor agresivității", la nivelul unei arii întinse a hipotalamusului, la şobolani, nu modulează comportamentul motor, ci, mai curând, modifică, într-o proporţie crescută, percepţiile lor sociale, ale compotamentului lor în colectivitate şi în mediul înconjurător.

Astfel, a fost demontrat faptul că, lupta nu impune în mod absolut realizarea unui răspuns adrenocortical. Activarea sistemelor agresive, dar nu prin exerciţiul fizic al luptei, determină un răspuns stresor (Adelson R., 2004) (Land BB et al., 2008).

Pe de altă parte, administrarea parenterală de corticosteron la animalele de experienţă a facilitat acelaşi tip de comportament de tip agresiv, ca şi în cazul stimulării directe a centrilor hipotalamici. Toate aceste date au condus la ideea că răspunsul corticosteroid declanşat de corticosuprarenală pregăteşte organismul pentru a face faţă situaţiilor de urgenţă, cu alte cuvinte, „luptă sau fugi". Cercetările recente au demonstrat că acest răspuns corticosteroid acţionează, prin feedback, şi asupra creierului, modulând răspunsul adaptativ la stimulii de stres (Adelson R., 2004) (Hardin E et al., 2008). Aceste modificări adaptative au fost demonstrate şi în cazul conflictelor sociale.

Răspunsul mediat de corticosuprarenală (răspunsul la stres) şi cel mediat de hipotalamus (comportamentul agresiv) au apărut devreme pe scara filogenetică, fiind prezent la toate speciile de mamifere, inclusiv la şobolani, pisici şi maimuţe. Feedback-ul stres – agresivitate operează şi în lumea reală, inclusiv cea umană, nu numai în laborator.

Răspunsul hormonal poate induce o exagerare a comportamentului agresiv. Stimularea repetată sau exagerată a mecanismelor implicate în situaţiile de urgenţă, inclusiv a mecanismelor de feedback, poate induce modificări pe termen lung a sistemului hipotalamo-corticosuprarenalian, ceea ce determină modificarea comportamentului agresiv (Adelson R., 2004) (Müller MB et al., 2005).

1. Concluzii

Stresul nu este neapărat un fenomen negativ şi, de aceea poate constitui o greseală concentrarea doar asupra efectelor sale patologice. Un nivel moderat de stres poate fi chiar un important factor motivaţional sau poate fi un instrument în dobândirea unei adaptări dinamice la noi situaţii.

Pe termen scurt stresul poate avea efecte negative asupra comportamentului unei persoane, având ca rezultat incapacitatea de a acţiona in modurile de promovare a unei stări de sănătate.

Pe termen lung, stresul poate afecta în mod serios o perioadă deja vulnerabilă la boală şi îmbolnăvire.

Scanned with OKEN Scanner

Modularea activităţii axei hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenale ar putea fi utilă pentru reducerea modificărilor patologice induse de consumul cronic de alcool şi a efectelor de tip recompensă care contribuie la efectul de tip adictiv indus de alcool.

În practică ar putea deveni posibilă inhibarea nivelurilor crescute de cortisol, ca tratament adjuvant al consumului cronic de alcool.

Bibliografie selectivă

1. Hardin E, Adinoff B, Family history of alcoholism does not influence adrenocortical hyporesponsiveness in abstinent alcohol-dependent men, *Am. J. Drug Alcohol Abuse*, 34:151-160, 2008.
2. Anthenelli, RM, Maxwell RA, Geracioti TD, Jr., Hauger R. Stress hormone dysregulation at rest and following serotonergic stimulation among alcohol dependent men with extended abstinence. *Alcohol Clin. Exp. Res.*, 2001; 25:692-703.
3. Arafah BM. (2006) Hypothalamic pituitary adrenal function during critical illness: limitations of current assessment methods. J. Clin. Endocrinol. Metab., 91(10):3725-45.
4. Axelrod J. and TD Reisine, Stress hormones: their interaction and regulation, Science 4 May 1984: Vol. 224. no. 4648, pp. 452 – 459.
5. Baba A.I., Giurgea R., 1993 - Stresul, adaptarea şi patologia. Ed. Academiei Române, Bucureşti.
6. Fox, HC; Bergquist, KL; Hong, KI; Sinha, R. Stress-induced and alcohol cue-induced craving in recently abstinent alcohol-dependent individuals. *Alcohol Clin. Exp. Res.*, 2007; 31:395–403.
7. Frias J, Torres JM, Miranda MT, Ruiz E, Ortega E (2002). Effects of acute alcohol intoxication on pituitary–gonadal axis, pituitary–adrenal axis hormones b-endorphin and prolactin in human adults of both sexes. Alcohol Alcoholism 37/2: 169–173.
8. Gelder M., Gath D., Mayou R., Cowen P. – Oxford Textbook of Psychiatry; third edition – Oxford University Press, 1996
9. Grobin AC, Matthees DB, Devaud LL, Morrow AL (1998). The role of GABAA receptors in the acute and chronic effects of ethanol. Psychopharmacology 139: 2–19.
10. Land BB, Bruchas MR, Lemos JC, Xu M., Melief EJ, Chavkin C., The Dysphoric Component of Stress Is Encoded by Activation of the Dynorphin κ-Opioid *System, J Neurosci.* 2008 January 9; 28(2): 407–414.
11. Mcewen BS., Physiology and neurobiology of stress and adaptation: Central role of the brain, Physiological Reviews, Vol. 87, No. 3. (2007), pp. 873-904.

Scanned with OKEN Scanner

12. Morrow AL, VanDoren MJ, Penland SN, Matthew DB (2001). The role of GABAergic neuroactive steroids in ethanol action, tolerance and dependence. Brain Res Brain Res Rev 37: 98–109.
13. Müller MB, Holsboer F., (2005) *Hormones, Stress and Depression, Hormones and the Brain*, Springer Berlin Heidelberg, pp. 227-236.
14. Pfefferbaum, B., Allen, J.R., Lindsay, E.D., & Whittlesey, S.W. 1999. Fabricated Trauma Exposure: An analysis of cognitive, behavioral, and emotional factors. Psychiatry, 62, 293-302.
15. Purdy RH, Morrow L, Moor PH, Paul SM (1991). Stress-induced elevation of aminobutiricacid type A receptor active steroids in the brain. Proc Natl Acad Sci USA 88: 4553–4557.
16. Rapkin AJ, Morgan M, Goldman L, Brann DW, Simone D, Mahesh VB (1997). Progesterone Metabolite allopregnanolone in women with premenstrual syndrome. Obstet Gynecol 90: 709–714.
17. Sapolsky RM. Stress, glucocorticoids, and damage to the nervous system: the current state of confusion. Stress 1996, 1: 1-19.
18. Spencer RL, Hutchison KE, Alcohol, (1999) Aging, and the Stress Response, Alcohol Research & Health, Vol. 23, No. 4.
19. Torres JM, Ortega E, Alcohol Intoxication Increases Allopregnanolone Levels in Female Adolescent Humans, Neuropsychopharmacology, 2003, 28, 1207–1209
20. Torres JM, Ruiz E, Ortega E (2001). Effects of CRH and ACTH administration on plasma and brain neurosteroid levels. Neurochem Res 26: 555–558.
21. Tsigos, C. & Chrousos, G.P. (2002). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors, and stress. Journal of Psychosomatic Research, 53, 865-871.

Scanned with OKEN Scanner

ANTICOAGULANTELE ORALE – INTERACȚIUNI MEDICAMENTOASE

Dr. Florin Apostoae[1], Dr. Cătălin Diaconu[2], Prof dr. Cătălina Elena Lupuşoru[3]
[1]Spitalul "Sf. Spiridon", Iaşi, România
[2]Unitatea de Primire Urgențe, Spitalul "Sf. Spiridon", Iaşi, Romania
[3]UMF Gr.T.Popa Iaşi,
Disciplina de Farmacologie-Algeziologie, Iaşi, Romania

Abstract: The **aim** of this study was to present theoretical informations about the factors influencing activity of oral anticoagulants and interactions between oral anticoagulants and drugs or food. Oral anticoagulants (OAC) are commonly used as a life-long therapy in prevention of systemic embolism in patients with atrial fibrillation, valvular heart disease and prosthetic hart valves and in the primary and secondary prevention of venous thromboembolism. They are also used for the prevention of thromboembolic events in patients with acute myocardial infarction and with angina pectoris, in patients with biological hart valves and after some types of orthopaedics surgery. The International Normalized Ratio (INR) is used to evaluate the efficacy of anti-coagulant therapy. The risk of thromboembolic and haemorrhagic complications increases when the INR is out of the therapeutic range. The effect of oral anticoagulants is influenced by genetic and environmental factors such as: medicines, food, diseases and pre-existing conditions. A common mutation in the gene coding for the cytochrome P450 (CYP2C9), with one or more combinations of its polymorphisms, is responsible for the reduced warfarin requirements or for the resistance to warfarin. A mutation in the factor IX is responsible for the risk of bleeding during OAC therapy without excessive prolongation of the prothrombin time (PT). Drugs, herbs and multivitamin supplements can alter the absorption, pharmacokinetics or pharmakodynamics of OAC. Nonsteroid anti-inflammatory drugs and paracetamol in combination with OAC seem to be the most dangerous because they are available without prescription and are used without medical consultation. Patients on OAC therapy are sensitive to changing dietary intake of vitamin K, which is supplied from phylloquinones in plants or from vitamin K-containing medicines. The effect of OAC can be influenced by other existing factors like: fever, diarrhoea, alcohol abuse or physical hyperactivity. Some malignancies or other diseases like cardiac insufficiency, hyperthyroidism and hypothyroidism or hepatic dysfunction may also affect OAC therapy. This treatment requires patients and doctors to be knowledgeable about factors influencing the activity of oral anticoagulants. For this reason educational programme on

Scanned with OKEN Scanner

OAC therapy should be conducted among patients and doctors. **Keywords:** oral anticoagulants, interactions, drugs.

Rezumat: Scop: Obiectivul acestui studio a fost prezentarea informaţiilor teoretice referitoare la factorii care influenţează activitatea anticoagulantelor orale şi interacţiunile între acestea şi alte medicamente, precum şi între acestea şi alimente. Anticoagulantele orale (ACO) sunt folosite în terapia pe termen lung pentru prevenirea trombemboliilor sistemice la pacienţii cu fibrilaţie atrială cronică, la cei cu boli cardiace valvulare sau cu valve prostetice, în tromembolismul pulmonar primar sau secundar. Sunt de asemenea utilizate în prevenirea trombemboliilor la pacienţi cu infarct miocardic acut şi angină pectorală, la pacienţi cu valve biologice sau după intervenţii chirurgicale sau ortopedice. INR (International Nomalized Ratio) este cel mai utilizat în evaluarea eficacităţii terapiei anticoagulente orale. Riscul complicaţiilor hemoragice sau tromboembolice creşte dacă INR este în afara intervalului terapeutic recomandat. Numeroase studii prezintă informaţii referitoare la interacţiuni ce apar între anticoagulantele orale şi diverse medicamente sau alimente utilizate concomitent. Efectul ACO este influenţat de diverşi factori genetici sau ambientali: medicali, alimentari, boli sau condiţii preexistente. O mutaţie ce afectează gena care codifică citocromul P450 (CYP2C9), cu sau fără combinaţii polimorfice ale acesteia, este responsabilă de reducerea răspunsului sau rezistenţa la warfarină. O mutaţie a factorului IX este responsabilă de apariţia sângerărilor în condiţiile utilizării ACO, fără o creştere importantă a timpului de protrombină. Anumite medicamente, fitoterapii sau multivitamine administrate suplimentar pot altera absorbţia, famacocinetica şi famacodinamica ACO. Antiinflamatoarele nesteroidiene şi paracetamolul în combinaţie cu ACO pot fi periculoase dacă nu sunt atent monitorizate de către cei care le-au prescris. Pacienţii aflaţi în terapie cu ACO sunt sensibili la schimbările de dietă care să conţină vitamina K, la suplimentarea de alimente care conţin filoquinone sau medicamente ce conţin vitamina K. Efectul ACO poate fi influenţat şi anumite stări fizice cum ar fi febra, diareea, abuzul de alcool sau activitatea fizică intensă. Anumite afecţiuni maligne sau alte boli precum insuficienţa cardiacă, hipo sau hipertiroidismul, bolile hepatice pot afecta terapia anticoagulantă. Tratamentul cu anticoagulantele orală, implică o bună cunoaştere a factorilor ce influenţează actvitatea acesto medicamnete, atât de către medici dar şi de către pacienţi. **Cuvinte cheie:** anticoagulante orale, interacţiuni, medicamente.

1. Date generale

Anticoagulantele orale (ACO) sunt folosite în terapia pe termen lung pentru prevenirea trombemboliilor sistemice la pacienţii cu fibrilaţie atrială cronică, la cei cu boli cardiace valvulare sau cu valve prostetice, în

Scanned with OKEN Scanner

tromembolismul pulmonar primar sau secundar. Sunt de asemenea utilizate în prevenirea trombemboliilor la pacienţi cu infarct miocardic acut şi angină pectorală, la pacienţi cu valve biologice sau după intervenţii chirurgicale sau ortopedice. INR (International Nomalized Ratio) este cel mai utilizat în evaluarea eficacităţii terapiei anticoagulente orale. Riscul complicaţiilor hemoragice sau tromboembolice creşte dacă INR este în afara intervalului terapeutic recomandat. Numeroase studii prezintă informaţii referitoare la interacţiuni ce apar între anticoagulantele orale şi diverse medicamente sau alimente utilizate concomitent. Efectul ACO este influenţat de diverşi factori genetici sau ambientali: medicali, alimentari, boli sau condiţii preexistente.

O mutaţie ce afectează gena care codifică citocromul P450 (CYP2C9), cu sau fără combinaţii polimorfice ale acesteia, este responsabilă de reducerea răspunsului sau rezistenţa la warfarină. O mutaţie a factorului IX este responsabilă de apariţia sângerărilor în condiţiile utilizării ACO, fără o creştere importantă a timpului de protrombină.

1.1. Indicaţii terapeutice ale anticoagulantelor orale

Anticoagulantele sunt medicamente care împiedică procesul coagulării, acţionând la nivelul plasmatic responsabil de gelificarea sângelui. Coagularea constă într-o suită de reacţii proteolitice, în care un zimogen activat transformă un alt zimogen într-o protează activă. Reacţiile implicate pot fi realizate prin factori cuprinşi exclusiv în plasmă – calea intrinsecă – sau cu participarea unor factori tisulari din afara sângelui – calea extrinsecă. Anticoagulantele intervin în diverse momente ale iniţierii şi formării cheagului împiedicnd sau inactivând diverse reacţii sau factori precursori generării cheagului. (1,6,8)

Anticoagulantele sunt utile îndeosebi pentru profilaxia primară a trombozei venoase, împiedicând formarea trombului, ca şi pentru profilaxia secundară, împiedicând extinderea cheagului şi accidentele embolice. Studii controlate au dovedit eficacitatea certă în prevenirea trombozei venoase profunde după intervenţii chirurgicale majore. Anticoagulantele cumarinice se folosesc şi la bolnavii cu infarct miocardic acut mai ales când există un risc mare de embolie: infarct transmural anterior (favorizează formarea trombilor murali), infarct întins, insuficienţa cardiacă, anevrism ventricular, fibrilaţie atrială. Au fost semnalate rezultate bune şi în angina instabilă dar şi în arteriopatiile periferice. Anticoagulantele cumarinice pot realiza profilaxia accidentelor embolice la bolnavii cu fibrilaţie atrială şi la purtătorii de valvule cardiace protetice sau la pacienţii cu stent arterial cu diverse localizări. (17,18,20) Datorită complexităţii terapiei diverselor boli sau a interferenţelor cu medicamentele utilizate concomitent cunoaşterea tratamentului cu anticoagulante trebuie controlat clinic şi biologic, atât în scopul realizării beneficiului terapeutic, cât şi pentru evitarea accidentelor hemoragice sau a ineficienţei tratamentului anticoagulant.

Scanned with OKEN Scanner

Aspecte particulare în terapia cu anticoagulante orale

Anticoagulantele fac parte din două mari clase de medicamente şi anume heparinele, heparinoizii şi hirudina pe de o parte şi anticoagulantele cumarinice (anticoagulante orale) pe de altă parte. În grupa anticoagulantelor cumarinice sunt cuprinşi câţiva derivaţi de 4-hidroxicumarina şi de indan-1,3-diona, care acţionează ca antivitamina K şi sunt activi pe cale orală. (21,22)

Acţiunea anticoagulantelor cumarinice este prezentă numai în vivo.

Ea se instalează lent şi este de lungă durată după administrarea acestor anticoagulante se produce diminuarea progresivă a concentraţiei de protrombina (FII), factor VII, factor IX, şi factor X, în funcţie de timpul de înjumătăţire al acestora. Primul afectat este factorul VII care are T1/2 de 5 ore, apoi factorii IX şi X (cu T ½ de 20-30 de ore şi respectiv 25-60 de ore) şi ultimul , protrombina (T ½ de 50-80 de ore). Sunt necesare 3-7 zile pentru micşorarea semnificativă a activităţii protrombinei.

Durata efectului anticoagulant este de 2-10 zile (sau mai mult) după întreruperea tratamentului, interval necesar refacerii cantităţii fiziologice de factori ai coagulării; intervine de asemenea şi timpul de injumătăţire a diferitelor molecule de tip cumarinic.

Anticoagulantele cumarinice împiedică modificarea post – ribozomală fiziologică, dependentă de vitamina K, a unor proteine procoagulante sintetizate în ficat: protrombina, factorii VII, IX şi X. Sunt de asemenea anumite proteine anticoagulante – proteinele C şi S – dar relavanţa lor clinică este minoră. Anticoagulantele cumarinice inhibă procesul de introducere a unei grupări carboxil la nivelul resturilor de acid glutamic din regiunile N-terminale ale proteinelor interesate. Ca urmare nu se mai formează gama-carboxiglutamaţi, care conferă factorilor procoagulanţi proprietatea de lega ionii de calciu, care permit legarea cofactorilor de pe suprafeţele fosfolipidice, indispensabile pentru intervenţia în coagulare. În mod normal factorii cogulării dependenţi de vitamina K poseda 10-13 resturi de carboxiglutamat: când numărul acestora scade la 9, activitatea procoagulantă se reduce la 70%, iar când numărul scade sub 6, actitatea procoagulantă se reduce la sub 2%. (21,22)

Controlul efectului anticoagulantelor se face prin măsurarea timpului de protrombina sau a timpului Quick, care evaluează activitatea complexului protrombinic, fiind sensibil mai ales în lipsa factorilor II, VII şi X. Timpul de protrombină se exprimă uzual prin raportul dintre valoarea obţinută la bolnavul tratat şi valoarea martor, normală. Datorită posibilelor erori datorate tipului de tromboplastină, actualmente se recomandă folosirea ca reactiv de referinţă a unei tromboplastine sensibil standardizate (preparată din creier uman) exprimarea rezultatelor facându – se prin raportul INR („international normalised ratio").

Scanned with OKEN Scanner

În ultimul timp se experimentează teste de laborator – măsurarea imunologică a factorilor de coagulare nativi şi decarboxilaţi şi a produşilor de activare a protrombinei – care sunt foarte sensibile. (21,22)

Frecvenţa măsurării INR se poate face:

- zilnic de la instiurea tratamentului până la obţinerea valorii dorite a INR – ului, cel putin 2 zile la rând,
- săptămânal în prima luna de tratament,
- lunar în perioada urmatoare de tratament. (24)

2. Interacţiunile medicamentoase ale anticoagulantelor orale

Interacţiunile medicamentoase pot avea însă consecinţe nedorite, favorizând accidentele hemoragice, sau din contra crescând riscul trombozării.

2.1. Medicamente care cresc riscul de sângerare

Unele medicamente precum antiinflamatoriile nesteroidiene cresc riscul de sângerare atât prin acţiune antiagregantă plachetară, ca acidul acetilsalicilic, cât şi prin producerea de leziuni la nivelul mucoasei gastrice cu risc de sângerare. Fenilbutazona creşte pericolul prin acţiunea de inhibare metabolică a inactivării moleculelor de anticoagulant. Alte medicamente care măresc riscul de sângerare sunt: sulfinpirazona, disulfiramul, metronidazolul, co-trimoxazolul, amiodarona, cimetidina, omeprazolul (inhibă metabolizarea anticoagulantelor cumarinice), carbenicilina şi dozele mari de alte peniciline (inhibă funcţiile plachetare), tiroxina (creşte metabolizarea factorilor procoagulanţi), cefalosporinele din generaţiile 2 şi 3 (inhibă interconversiunea ciclică a vitaminei K), eritromicina, clofibratul, steroizii anabolizanţi (cresc timpul de protrombină).

2.2. Medicamente care scad eficacitatea anticoagulantelor orale

Alte medicamente asociate anticoagulantelor cumarinice le scad eficacitatea. Astfel colestiramina scade absorbţia intestinală a anticoagulantelor orale. Barbituricele, rifampicina, griseofulvina, carbamazepina grăbesc metabolizarea anticoagulantelor prin inducţie enzimatică.

2.3. Influenţa anticoagulantelor orale asupra acţiunii unor medicamente

La rândul lor, anticoagulantele cumarinice pot influenţa efectele altor medicamente: sulfamide antidiabetice (favorizează reacţiile hipoglicemice), fenitoina (creşterea toxicităţii), datorită cel mai probabil competiţiei pentru aceleaşi mecanisme biochimice de inactivare. (22)

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 1. Interacțiuni medicamentoase ale anticoagulantelor

Medicament/Clasă terapeutică	Efect	Observații
Agenți citotoxici (ciclofosfamidă, fluorouracil, metotrexat)	Potențarea efectului anticoagulant; apariția hemoragiilor	Deseori poate fi necesară reducerea dozei de anticoagulant
Amiodaronă	Potențarea efectului anticoagulant; apariția hemoragiilor	Efectele acestei interacțiuni pot apărea târziu și pot persista mult după retragerea amiodaronei
Antidepresive triciclice și tetraciclice	Potențarea sau scăderea imprevizibilă a TP făcând dificilă menținerea anticoagulării	Se recomandă monitorizarea atentă. Mianserina și maprotilina par a nu interacționa
Antiinflamatoare nesteroidiene	Există riscul de hemoragie din cauza creșterii efectului hipoprotrombinemic al anticoagulantelor orale	Se recomandă administrarea cu prudență a AINS cu monitorizarea răspunsului la terapia anticoagulantă Mecanismul probabil: erozione gastrică, inhibarea funcției plachetare
Aspirină și alți salicilați	Potențarea efectului anticoagulant; risc de 3-5 ori mai mare de apariție a hemoragiilor	Afectarea peretelui stomacal și creșterea timpului de protrombină (TP) Apariția efectelor este întârziată
Azitromicină	Potențarea efectului anticoagulant; severitate moderată	Poate duce la creșteri ale INR, hipoprotrombinemie și sângerări
Barbiturice	Scăderea efectului anticoagulant	Necesită creșterea dozei de anticoagulant cu 30-60% pentru atingerea efectului anticoagulant
Carbamazepină	Scăderea efectului anticoagulant	Doza de anticoagulant trebuie dublată
Chinolone antibacteriene	Efecte rare, însă imprevizibile de potențare cu apariția hemoragiilor	Monitorizarea efectelor terapiei anticoagulante la introducerea în terapie a ciprofloxacinei, levofloxacinei, norfloxacinei, ofloxacinei, acid nalidixic
Cimetidină	Potențarea efectului anticoagulant cu creșterea TP cu 20% cu riscul apariției hemoragiilor	Famotidina, ranitidina, nizatidina în mod normal nu interacționează cu anticoagulantele, fiind o opțiune de tratament
Clopidogrel	Potențarea efectului cu risc crescut de sângerare	Se recomandă evitarea utilizării simultane În cazul în care raportul beneficiu-risc este pozitiv, se recomandă monitorizarea atentă a PT/INR
Contraceptive orale	Potențarea efectului anticoagulant în cazul acenocumarolului; severitate moderată	Evitarea administrării contraceptivelor orale dacă este posibil sau o ușoară ajustare a dozelor de anticoagulant
Disulfiram	Potențarea efectului anticoagulant; risc de apariție a hemoragiilor	Miros neplăcut al respirației (de ouă stricate) în timpul tratamentului concomitent
Fenilbutazonă	Potențare marcată a efectului anticoagulant la administrare orală de fenilbutazonă; risc crescut de apariție a hemoragiilor	Se impune monitorizarea parametrilor de coagulare (PT, INR) Nu există date despre existența unei interacțiuni la utilizarea topică a fenilbutazonei
Fibrați (bezafibrat, fenofibrat)	Potențarea efectului anticoagulant; risc de apariție a hemoragiilor	Se impune reducerea dozei de anticoagulant și monitorizarea TP și INR

Scanned with OKEN Scanner

Fluconazol	Potentarea efectului anticoagulant; risc crescut de apariţie a hemoragiilor	Apariţia efectului: întârziată Monitorizarea atentă a PT/INR cu eventuala retragere a fluconazolului sau cu ajustarea dozelor de anticoagulant
Fluoxetină	Potentarea efectului anticoagulant; risc crescut de apariţie a hemoragiilor	Apariţia efectului: întârziată Monitorizarea PT/INR pe timpul tratamentului cu fluoxetină
Glucagon	Potentarea efectului anticoagulant	Risc crescut de apariţie a hemoragiilor la administrare de glucagon în doze mai mari de 25 mg mai mult de 2 zile; se impune monitorizarea PT şi ajustarea dozei de anticoagulant
Hormoni tiroidieni şi anti-tiroidieni	Potenţarea efectului anticoagulant; risc de apariţie a hemoragiilor	Necesitatea reducerii dozei de anticoagulant pentru evitarea hipoprotrombinemiei şi a sângerărilor
Lovastatină	Potentarea efectului anticoagulant; risc de apariţie a hemoragiilor	Reducerea dozei de anticoagulant
Metronidazol	Potenţare marcată a efectului anticoagulant; risc crescut de apariţie a hemoragiilor	Se impune reducerea dozei de anticoagulant până la jumătate
Miconazol	Potentare marcată a efectului anticoagulant la administrare orală de miconazol; risc de apariţie a hemoragiilor	S-a observat o creştere a INR la utilizare de miconazol capsule vaginale şi cremă
Omeprazol	Uşoară creştere a TP cu apariţia hemoragiilor	Deşi omeprazolul administrat în doze normale provoacă modificări uşoare ale răspunsului la terapia anticoagulantă, se recomandă o monitorizare mai atentă la începerea terapiei cu omeprazol
Paracetamol	Creşterea TP cu riscul apariţiei hemoragiilor; creşterea incidenţei de hemoragii gastrice	Administrarea regulată de doze crescute de paracetamol (peste 2.500 mg pe săptămână) duce la creşterea valorilor INR Apariţia efectelor: întârziată (1-2 săptămâni) Se impune ajustarea dozelor de anticoagulant sau retragerea paracetamolului
Penicilline	Posibilitatea creşterii TP cu risc de hemoragii	Au fost raportate cazuri rare de creştere a valorilor INR la amoxicilină, ampicilină şi benzilpenicilină
Rifampicină	Scădere marcată a efectului anticoagulant la 5-7 zile de la introducerea rifampicinei în terapie	Doza de anticoagulant trebuie crescută (de 2 până la 3 ori)
Simvastatină	Potentarea efectului anticoagulant; risc crescut de hemoragii şi rabdomioliză	Monitorizarea atentă a PT/INR pe durata terapiei pentru eventualitatea necesităţii retragerii simvastatinei sau a ajustării dozei de anticoagulant Monitorizarea atentă a eventualelor semne de miopatie sau rabdomioliză şi a creatinin kinazei
Steroizi anabolizanţi	Potentarea efectului anticoagulant; apariţia hemoragiilor	Apariţia efectelor la 2-3 zile de la asociere
Sulfonamide (sulfametoxazol/ trimetoprim)	Potenţarea efectului anticoagulant; risc de apariţie a hemoragiilor	Se impune reducerea dozei de anticoagulant
Tamoxifen	Potenţarea marcată a efectului anticoagulant	Reducerea dozelor de anticoagulant (până la jumătate) pentru a evita apariţia hemoragiilor
Ticlopidină	Reducerea uşoară a efectului anticoagulant în cazul acenocumarolului cu risc crescut de sângerare	Se recomandă evitarea asocierii sau monitorizarea atentă a INR Informaţie limitată

Scanned with OKEN Scanner

3. Interacţiuni ale anticoagulantelor orale cu unele medicamente

3.1. Interacţiuni ale ACO cu amiodarona

Utilizarea anticoagulantelor orale, concomitent cu alte medicamente,care se adresează afecţiunilor cardiace este frecvent întâlnită, dar o parte dintre acestea interacţionează între ele determinând în cazul nostru afectarea răspunsului la anticoagulante fie în sensul creşterii sau descreşterii efectului anticoagulant.

În cazul utilizării concomitente a ACO şi a amiodaronei există riscul creşterii efectului anticoagulant datorită interferenţei celor două tipuri de medicamente. Efectul apare ca urmare a inhibării de către amiodaronă a metabolizării ACO. Astfel amiodarona este incriminată în sensul inhibării enantiomerilor R şi S ai warfarinei prin intermediul citocromului P-450 in vivo dar şi in vitro. Efectul este prezent şi în cazul acenocumarolului, cât şi a altor anticoagulante.

Efectele clinice care apar în cazul utilizării cocomitente a amiodaronei şi ACO sunt reprezentate de creşterea efectului anticoagulant şi creşterea riscului de sângerare. Efectul nu este imediat, sunt necesare câteva săptămâni de administrare concomitentă, a celor două tipuri de medicamente, până la apariţia incidentelor şi a accidentelor datorate hipocoagulabilităţii sangvine.

Efectul însă poate continua câteva săptămâni după identificarea interferenţei dintre cele două medicaţii, chiar după întreruperea administrării amiodaronei, datorită timpului de înjumătăţire plasmatică al amiodaronei prelungit şi variabil.

Factorii predispozanţi pentru apariţia acestor efecte ar putea fi şi inducerea de către amiodaronă a tireotoxicozei, care poate creşte clereance -ul unor factori ai coagulării dependenţi de vitamina K, scăzând astfel nivelul coagulabilităţii sangvine.

În cazul administrării de amiodaronă concomitent cu anticoagulante orale apare creşterea efectului anticoagulant şi risc de hemoragie. Se recomandă controlul mai frecvent al timpului de protrombină, monitorizarea INR-ului şi ajustarea dozei de anticoagulant oral, în timpul tratamentului cu amiodaronă şi după întreruperea acestuia.

În unele studii se recomandă scăderea cu 1/3 până la1/2 a nivelului de warfarină pentru menţinerea unui nivel satisfăcător al activităţii protrombinei.

Un alt studiu retrospectiv care documentează interacţiunea dintre ACO şi amiodaronă arată necesitatea ajustării dozei cu 32,9% până la 70% în cazul warfarinei şi cu 20% până la 60% în cazul acenocumarolului.

În această interacţiune dintre ACO şi amiodaronă este incriminat şi un metabolit activ numit desetilamiodarona.

Scanned with OKEN Scanner

După studierea a 25 de pacienți cu boală cardiacă şi aritmii prezente, a fost clar faptul că nivelul crescut al desetilamiodaronei joacă un rol important în creşterea INR ca şi nivelul amiodaronei. S-a relevant faptul că amiodarona inhibă în principal Cyp P-450-1A2 şi CYP P-450-3A4, în timp ce desetiamiodarona inhibă CYP P-450-2C9, izoenzime ce intervin în metabolizarea S-warfarinei.

Un studiu de tip cohortă referitor la interacțiunea dintre ACO şi amiodaronă relizat de-a lungul unui an care a observat nevoia ajustării ACO în funcție de nivelul INR care trebuia să fie în intervalul 2 – 3.

Analizând 43 de pacienți, s-a constatat necesitatea ajustării dozei de warfarină cu până la 44% după şapte săptămâni de administrare concomitentă a amiodaronei.

Datorită necesității menținerii amiodaronei în doze de 400, 300, 200, 100 mg/dl în terapie concomitent cu warfarina, s-a recomandat scăderea dozei acesteia din urmă cu 40%, 35%, 30% şi respectiv 20%.

În concluzie s-a observat că gradul interacțiunii dintre amiodaronă şi ACO depinde de menținerea dozei de amiodaronă.

Astfel se recomandă ajustarea dozei de ACO în funcție de utilizarea amiodaronei pe termen lung.

3.2. Interacțiuni ale ACO cu statinele

Statinele sunt medicamente cu efect hipolipemiant dar care, administrate concomitent cu anticoagulantele orale pot interacționa cu acestea determinând modificarea efectelor asupra coagulării sângelui. Lovastatina, provastatina şi simvastatina sunt substanțe semisintetice cu structură biochimică asemănătoare.

Lovastatina şi simvastatina sunt mai lipofile, în timp ce pravastatin are un nivel mai crescut de metabolizare la nivelul ficatului. Fluvastatina şi atorvastatina sunt compuşi total sintetici fiind total diferite de celelalte statine.

Toate statinele cu excepția pravastatinei sunt metabolizate în prima faza prin intermediul enzimelor citocromilor, fiind convertite în compuşi hidrofili pentru a putea fi excretate din organism. Pravastatina fiind hidrofilă nu necesită metabolizare citocromială în faza I, şi este direct conjugată în faza II metabolică. Astfel pravastatina este legată de proteine aproximativ 50%, în timp ce celelalte statine ajung la un nivel de legare de proteine de aproximativ 95%.

Importanța clinică a legării de către proteine a statinelor este unul dintre nivelele de interacțiune dintre anticoagulantele orale şi statine. Inhibarea citocrom-mediată a metabolizării anticogulantelor orale cu reducerea eliminării acestora, este considerat mecanismul cel mai important de interacțiune dintre ACO şi statine.

Scanned with OKEN Scanner

Lovastatina, simvastatina şi atorvastatina sunt substrat pentru CYP P450-3A4, fluvastatina este metabolizată prin intermediul CYP 2C9, pe care îl poate inhiba. Pravastatina nu este metabolizată prin intermediul citocromilor. Un izomer S potent clinic al warfarinei este eliminate primar prin CYP2C9, inhibarea acestei enzyime poate avea semnificaţie clinică. Astfel se explica de ce interacţiunea ACO cu fluvastatina, se poate observa clinic dar cu atorvastatina nu.poate fi oservată. De asemenea activitatea citocromilor este diferită de la un pacient la altul, astfel se explică variabilitatea interacţiunilor ce apar, ca şi diferenţele care se raportează in diverse studii de caz.

3.2.1. Fluvastatina

Prin diverse studii clinice s-a comparat inhibarea de către fluvastatină a enzimelor citocromiale şi s-a observat selectivitatea acesteia pentru CYP 2C9 mai mare decât a altor statine.

Două rapoarte a posibilei interacţiuni între fluvastatină şi warfarină au decelat trei cazuri. Primul raport observă din 42 de pacienţi studiaţi la un centru de anticoagulare pentru veterani din SUA 3 au avut modificări semnificative ale INR n timpul coadministrării celor două medicaţii. Creşterea INR a fost de la 3,5 la 4,8 după 3-6 săptămâni de la administrarea fluvastatinei. Nici un pacient nu a suferit sângerări masive. Toţi cei trei afectaţi semnificativ au necesitat scăderea dozei de anicoagulant cu 10% până la 14%. Al doilea raport arată modificările survenite la trei pacienţi aflaţi sub observaţie la un centru de management farmacologic al anticoagulării. Toţi pacienţii erau stabili din punct de vedere al cogulării înainte de administrarea fluvastatinei. INR-ul a crescut de la 3,47 la 4,2 după 2 săptămâni de la începerea administrării de fluvastatină.

3.2.2. Lovastatina

Trei rapoarte sugerează interacţiunea dintre ACO şi lovastatină în timpul administrării simultane a acestora la diverşi pacienţi. Primul raport descrie modificările apărute la doi pacienţi cu fibrilaţie atrială care primeau warfarină arătând creşterea timpului de protrombină după administrarea simultană de lovastatină. Un pacient a prezentat rectoragie şi creşterea TP la 48 secunde (cu 12 secunde mai mare) după 3 săptămâni de administrare a lovastatinei. Alt pacient s-a prezentat pentru hematurie şi epistaxis după 10 zile de la administrarea concomitentă a lovastatinei cu TP de 42s (cu 12 s mai mare).

Al doilea raport descrie un pacient care se prezintă pentru hematurie, echimoze multiple şi dureri în hipocondrul drept, apărute la 2 luni după introducerea lovastatinei. INR era 12,3.

Scanned with OKEN Scanner

Un alt raport arată creşterea timpului de protrombină de la 15 secunde la 24 secunde, la două săptămâni de la introducerea lovastatinei.

3.2.3. Simvastatina

Câteva studii arată interacţiunea dintre anticoagulantele orale şi simvastatină. Un studiu retrospectiv realizat pe 46 de pacienţi ai unui centru de anticoagulare pentru veterani la care pravastatina a fost înlocuită cu simvastatină arată faptul că la 11 dintre pacienţi a fost necesară ajustarea dozei de warfarină după introducerea simvastatinei.

INR-ul pacienţilor a crescut semnificativ de la 2,42 ± 0,59 la 2,74 ± 0,76. numărul pacienţilor la care INR a crescut peste 3 s-a mărit de la 6 la 16, dar nu au fost înregistrate accidente. Autorii au concluzionat că aceste creşteri nu sunt periculoase şi că asocierea dintre warfarină şi simvastatină este sigură.

Un alt studiu prezintă un pacient de 70 de ani tratat cu acenocumarol, la care după 3 săptămâni de simvastatin 20 mg/zi INR a crescut la 9.

După întreruperea simvastatinei INR a revenit la normal. Diferenţa apare din cauză că izomerul R al acenocumarolului este mai potent de cât izomerul S al warfarinei, dar şi datorită metabolizării diferite a acestora de către citocromi.

3.2.4. Pravastatina

Pravastatina nu este metabolizată prin intermediul citocromului P450, deci ne-am aştepta să nu existe interacţiuni între ACO şi acest medicament.

Totuşi a fost raportat cazul unei paciente de 64 de ani căreia i se administra fluindion (Franţa). La 5 zile după introducerea pravastatinei 10 mg/zi pacienta se prezintă pentru hematurie şi are INR 10,9. Hemoragia s-a oprit după oprirea pravastatinei. Deoarece fluindionul nu are 2 izomeri ca warfarina nu s-a putut extrapola rezultatul şi asupra sa.

3.2.5. Atorvastatina.

Nu au fost raportate interacţiuni între atorvastatină şi ACO. Un studiu realizat pe 12 pacienţi trataţi pe termen lung cu warfarină, la care s-a introdus atorvastatină 80 mg/zi timp de 15 zile, arată creşteri nesemnificative ale timpului de protrombină, fără importanţă clinică.

TP uman a rămas de 1,5 ori mai mare şi se consideră că atorvastatina nu are efecte semnificative asupra anticoagulării cu warfarină.

Scanned with OKEN Scanner

Bibliografie selectivă

1. ***Anticoagulants versus non & hyphen; steroidal anti & hyphen; inflammatories or placebo for treatment of venous thromboembolism Posted 07/01/2007 DK Cundiff.
2. ***Accidents des anticoagulants, complication liees du antivitamines K, Mossard JM, Bernard Y, 2006.
3. ***Anticoagulants for the treatment of recurrent pregnancy loss in women without antiphospholipid syndrome Posted 07/01/2007 M Nisio.
4. ***Accident la anticoagulante orale - trombostop. Caz clinic. Clinica I Medicala, Sp. „Sf. Spiridon" Iaşi, Apostoae F.I., 08.2007
5. Richard C, Riou B, Berdeaux A, Fournier C, Khayat D, Rimailho A, Giudicelli JF, Prospective study of the potentiation of acenocoumarol by amiodarone. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1985; 28(6):625-9.
6. Woeber KA, Warner I. Potentiation of warfarin sodium by amiodarone-induced thyrotoxicosis. *West J. Med.*, 1999 Jan;170(1):49-51.
7. Watt AH, Stephens MR, Buss DC, Routledge PA. Amiodarone reduces plasma warfarin clearance in man. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1985 Dec;20(6):707-9.
8. Hamer A, Peter T, Mandel WJ, Scheinman MM, Weiss D., The potentiation of warfarin anticoagulation by amiodarone. *Circulation*, 1982 May;65(5):1025-9.
9. Martinowitz U, Rabinovich J, Goldfarb D, Many A, Bank H. Interaction between warfarin sodium and amiodarone. *N. Engl. J. Med.* 1981 Mar 12; 304(11):671-2.
10. Serlin MJ, Sibeon RG, Green GJ. Dangers of amiodarone and anticoagulant treatment. *Br. Med. J.* (Clin Res Ed), 1981 Jul 4;283(6283):58.
11. Kerin NZ, Blevins RD, Goldman L, Faitel K, Rubenfire M. The incidence, magnitude, and time course of the amiodarone-warfarin interaction. *Arch. Intern. Med.* 1988 Aug;148(8):1779-81.
12. Arboix M, Frati ME, Laporte JR. The potentiation of acenocoumarol anticoagulant effect by amiodarone. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1984 Sep; 18(3):355-60.
13. Cheung B, Lam FM, Kumana CR. Insidiously evolving, occult drug interaction involving warfarin and amiodarone. *BMJ*, 1996 Jan 13; 312(7023):107-8.
14. El Allaf D, Sprynger M, Carlier J. Potentiation of the action of oral anticoagulants by amiodarone. *Acta Clin, Belg.*, 1984;39(5):306-8.
15. Fondevila C, Meschengieser S, Lazzari MA. Amiodarone potentiates acenocoumarin. *Throm., Res.*, 1989 Jan 15;53(2):203-8.
16. Caraco Y, Raveh D, Flugelman M, Raz I. Enhanced anticoagulant effect of acenocoumarol induced by amiodarone coadministration. *Isr. J. Med. Sci.*, 1988 Nov;24(11):688-9.

Scanned with OKEN Scanner

TERAPIA CU BENZODIAZEPINE: ASPECTE CLINICE ŞI TOXICOLOGICE

Dr. Irina Cernescu, Prof. Dr. Cătălina Elena Lupuşoru
UMF Gr.T.Popa Iaşi
Disciplina de Farmacologie-Algeziologie, Iaşi, Romania

Abstract: Aim: Theoretical presentation of the clinic and toxicologic aspects during benzodiazepine therapy. The benzodiazepines are a class of drugs with hypnotic, anxiolytic, sedative, hipnotic, anticonvulsant and muscle relaxant properties. Benzodiazepines are commonly divided into three groups. Short-acting compounds act for less than six hours and have few residual effects if taken before bedtime, but rebound insomnia may occur and they might cause wake-time anxiety. Intermediate-acting compounds have an effect for 6-10 hours, may have mild residual effects but rebound insomnia is not common. Long-acting compounds have strong sedative effects that persist. In acute intoxication, respiratory depression manifesting as hypoventilation, apnea, and airway occlusion may be present. Central nervous system depression manifesting as drowsiness, somnolence, ataxia, nystagmus, and/or coma may be present. Cardiovascular manifestations of benzodiazepines may include hypotension, tachycardia, and bradycardia. Hypoxia-induced cardiac arrhythmias may occur. Benzodiazepine acute intoxication may lead to coma, but does not cause severe biochemical disturbances and therefore carries a relatively good prognosis. A $GABA_A$, receptor antagonist, flumazenil, is available as antidote for the treatment of benzodiazepine intoxication. Benzodiazepines induce physical dependence and are potentially addictive. An abrupt discontinuation of benzodiazepine input may result in withdrawal syndrome, those manifestation include: insomnia, anxiety, tremor, convulsions, perspiration, confusion, psychosis, or effects similar to delirium tremens. Some of the withdrawal symptoms are identical to the symptoms for which the medication was originally prescribed. This class of drugs are valued by many patients for their ability to ameliorate existing conditions, while benzodiazepine dependency can cause them. As it happens, benzodiazepines are the largest group of recreationally used drugs as well. **Keywords**: benzodiazepines, hypnotic, addiction, withdrawal syndrome.

Rezumat: **Scop**: Prezentarea teoretică a aspectelor clinice şi toxicologice ale terapiei cu benzodiazepine. Grupul benzodiazepinelor reprezintă o clasă de medicamente cu efecte anxiolitice, sedative, hipnotice, anticonvulsivante şi miorelaxante. Se clasifică în mod obişnuit în trei grupe mari. Compuşii cu acţiune scurtă au efecte cu durată de sub 6 ore şi doar puţine manifestări reziduale, dacă sunt administraţi înainte de culcare, dar insomniei reveni şi

Scanned with OKEN Scanner

poate apare anxietate. Compuşii cu acţiune medie au o durată de 6-10 ore, cu efecte reziduale moderate, dar insomnia nu apare frecvent. Compuşii cu acţiune lungă, au efecte sedative puternice care persistă mult timp. În intoxicaţia acută, poate să apară depresie respiratorie manifestată sub formă de hipoventilaţie, apnee şi insuficienţă respiratorie. Pot fi prezente şi manifestări de depresie a sistemului nervos central, precum: ameţeli, somnolenţă, ataxie, nistagmus, şi/sau comă. Manifestările cardiovasculare sunt reprezentate de: hipotensiune, tahicardie dar şi bradicardie, aritmii, induse de hipoxie. Intoxicaţia acută cu benzodiazepine poate conduce la comă, dar cu cauzează perturbări biochimice severe, fapt ce îi conferă un prognostic bun. Ca şi antidot în această intoxicaţie, este disponibil un antagonist al receptorilor $GABA_A$, flumazenil. Benzodiazepinele determină dependenţă fizică şi au potenţial adictiv. Întreruperea bruscă a administrării benzodiazepinelor produce sindrom de abstinenţă manifestat prin: insomnie, tremor, convulsii, transpiraţii, confuzie, psihoze sau efecte similare delirumului tremens. Câteva din simptomele sindromului de abstinenţă sunt identice cu cele pentru care barbituricele sunt prescrise. Această clasă de medicamente sunt apreciate de pacient pentru capacitatea lor de a-i ameliora suferinţa şi în multe situaţii se trece cu vederea potenţialul lor de a induce dependenţă. Acest fapt se produce frecvent, motiv pentru care, benzodiazepinele fac parte din grupul medicamentelor folosite în scop recreaţional. **Cuvinte cheie**: benzodiazepine, hipnotic, adicţie, sindrom de abstinenţă.

1. Date generale

Benzodiazepinele reprezintă un grup de compuşi cu nucleu benzodiazepinic, cu efecte anxiolitice, sedative şi hipnotice. Unele au proprietăţi miorelaxante, iar unele sunt anticonvulsivante active. Din punct de vedere al toxicităţii lor acute, benzodiazepinele sunt mai puţin periculoase decât barbituricele. (Katyung BG, 2007) Barbituricele acţionează ca agonişti la nivelul receptorilor $GABA_A$

Manifestă următoarele efecte farmacodinamice:

- hipnotic (scad latenţa instalării somnului, cresc timpul total de somn, măresc programul de trezire, scad numărul de treziri).
- anxiolitic (poate fi evidenţiat chimic la bolnavi cu anxietate şi la cei cu alte simptome ce însoţesc anxietatea, emotivitatea, astenia, insomnia, palpitaţiile, tulburările digestive funcţionale).
- sedativ (deprimare psihomotorie chiar la doze mici).
- miorelaxant (toate benzodiazepinele cresc pragul la convulsii şi pot preveni sau opri convulsiile) prin deprimarea procesului de difuzare subcorticală a descărcărilor convulsivante.
- anticonvulsivant. (Bosse GM, 2000) (Brans B et al., 1998)

Scanned with OKEN Scanner

- în doze mari, determină anestezie generală superficială. (diazepam, midozolam, lorazepam- folosite pentru inducția și facilitarea anesteziei generale. (Brans B et al., 1998) (Katzung BG, 2007)
- pot provoca deprimare postanestezică prelungită).

Se absorb bine în intestin, viteza absorbției diferă de la substanță la substanță în funcție de calitatea substanței active și de formă farmacoceutică.

- Injectabil i.m., absorbția este lentă și inegală.
- I.v., realizează concentrații plasmatice mari (ce pot fi utile în scop anestezic).
- Absorbția rectală este foarte rapidă la copiii mici. (Cooper JR et al., 1996)

Se leagă în proporție mare (85-90%) de protecție plasmatice. Difuzează bine în creier. Trec prin bariera placentară și în lapte. Se metabolizează intens în ficat. Redistribuirea de la creier la țesuturi este importantă pentru terminarea efectului. Diazepam fiind foarte liposolubil se distribuie și redistribuie repede, manifestând efecte rapide și durată scurtă. Lorazepam este puțin lipofil, se redistribuie lent de la creier, având o durată prelungită acțiunii. (Katzung BG, 2007)

Metabolizarea se realizează predominant hepatic, prin oxidare microzonală, rezultând metaboliți activi ce pot avea timp de înjumătățire lung, prelungind astfel efectul. Există unii dintre metaboliții activi, care se folosesc ca medicamente, în organism ei sunt glucuronoconjugați și inactivați prin oxidare microzonală, proces ce se realizeză lent la bătrâni, copii, nou născuți prematuri, la pacienți cu boli hepatice grave, astfel încât crește riscul acumulării lor toxice. Unele benzodiazepine se metabolizează direct prin glucuronoconjugare. (Bosse GM, 2000) (Mohler H et al., 2002)

Eliminarea este predominant renală. O parte dintre benzodiazepine se elimină prin secreție biliară și se reabsoarb din intestin – ciclul enterohepatic (fapt ce explică apariția celui de-al doilea vârf al concentrației plasmatice după câteva ore de la administrarea unor benzodiazepine). (Brans B et al., 1998) (Katzung BG, 2007)

2. Intoxicația acută

Cel mai frecvent intoxicația acută este una voluntară, provocată în scop suicidal, grupul benzodiazepinelor, alături de cel al barbituricelor, fiind cel mai utilizat în acest scop. (Stevens JC et al., 2005) În cazul benzodiazepine nu există cazuri raportate de intoxicație fatală după supradoze orale, la nici un medicament din acest grup. Combinațiile cu alte sedative nervos centrale (mai ales cu alcool etilic), sunt însă extrem de toxice, ducând frecvent la comă, depresie respiratorie și stop respirator. (Gaudreault P et al., 1991) (Hojer J et al., 1989)

Scanned with OKEN Scanner

2.1. Manifestări clinice şi diagnostic

Manifestările clinice cele mai frecvente în intoxicaţia acută sunt reprezentate de: deprimare nervos centrală moderată, vorbire greoaie, ataxie, stupoare, şi doar în cazuri grave comă. Totuşi, chiar pentru doze mari, asistarea respiratorie nu este în mod obişnuit necesară. Pacientul va prezenta ameţeli şi amnezie la trezire, refacerea completă producându-se de obicei după 2-3 zile. (Lheureux P et al., 1999)

Există şi cazuri severe, care apar la persoane cu afecţiuni pulmonare, cardiace, hepatice, dar şi atunci când se ingeră concomitant băuturi alcoolice, sau se asociază cu barbiturice sau alte medicamente deprimante centrale. În aceste situaţii, pacientul prezintă comă profundă, deprimare respiratorie gravă şi colaps. (Buckley NA et al., 1995)

Diagnosticul se bazează frecvent pe anamneză, efectuată la anturajul victimei, de cele mai multe ori descoperindu-se recipientul în care au existat comprimatele. Există şi metode de laborator care, permit identificare şi dozarea barbituricelor în sânge sau urină. Unul din teste se efectuează pe un analizor automat şi constă în determinarea calitativă a benzodiazepinelor în urină. Este vorba de o metodă imunochimică bazată pe interacţiunea cinetică a microparticulelor într-o soluţie, ce este măsurată prin modificările în transmisia luminii. Se folosesc două categorii de reactivi: unul conţine anticorpi policlonali de oaie anti-benzodiazepine, iar al doilea microparticule conjugate cu derivaţi de benzodiazepine. Conţinutul probei în benzodiazepine va fi determinat în funcţie de valoarea obţinută pentru o concentraţie cut-off cunoscută a drogului. Rezultatele pozitive semnifică prezenţa unei concentraţii de benzodiazepine mai mari decât cut-off-ul (≥100 ng/mL). (Laborator Synevo, 2007)

2.2. Tratamentul intoxicaţiei acute

Terapia intoxicaţiei acute cu benzodiazepine se bazează pe aplicare unor măsuri generale de suport a funcţiilor vitale (respiratorie, cardiovasculară), măsuri generale de scădere a absorbţiei şi de creştere a eliminării medicamentului din organism şi măsuri specifice. Măsurile terapeutice generale de suport vital trebuie aplicate cu prioritate şi se referă la menţinerea libertăţii căilor aeriene, susţinerea ventilaţiei şi a hemodinamicii. (Buckley NA et al., 1995)

Provocarea vărsăturii este contraindicată la pacienţii intoxicaţi cu benzodiazepine datorită faptului că aceştia prezintă frecvent alterarea stării de conştienţa, şi există risc mare de aspiraţie pulmonară. Spălătura gastrică, în special prin adăugarea în lichidu de spălătură a cărbunelui activat, este indicată în cazul unei ingestii recente, a dozelor mari de benzodiazepine sau atunci când intoxicaţia este mixtă. Se va practica sub intubaţie orotraheală dacă pacientul nu este conştient. (Voicu V. et al., 1998)

Scanned with OKEN Scanner

Cărbunele activat adsoarbe eficient benzodiazepinele şi trebuie administrat în majoritatea situaţiilor. (Hojer J et al., 1989) Creşterea eliminării urinare a benzodiazepinelor, prin forţarea diurezei, hemodializa sau hemoperfuzia, nu sunt de obicei indicate, deoarece majoritatea pacienţilor nu prezintă un tablou clinic atât de dramatic încât să facă necesare astfel de măsuri. (Lheureux P et al., 1999) (Voicu V., 1997)

Susţinerea hemodinamică, deşi rară, poate fi necesară în cazul intoxicaţiei cu benzodiazepine la vârstnici. Ea presupune reechilibrare volemică (utilizând soluţii cristaloide şi/sau coloidale), suport vasopresor (administrare de noradrenalină) şi inotrop pozitiv (administrare de dobutamină). (Katzung BG, 2007)

Această intoxicaţie beneficiază de tratament cu flumazenil (un compus cu structură imidazobenzodiazepinică), antagonist specific al receptorilor $GABA_A$, al cărui efect durează 1-4 ore. Doza iniţială este de 1 mg, administrat intravenos, care ce se repetă la fiecare două minute până la maxim 8 mg. Flumazenilul trebuie administrat cu atenţie persoanelor cu adicţie la benzodiazepine, deoarece poate precipita apariţia sindromului de abstinenţă şi chiar poate determina convulsii. (Sprenger H et al., 1994) (Katzung BG, 2007) Flumazenilul este de asemenea contraindicat la pacienţii la care se suspectează hipertensiune intracraniană, cum sunt cei cu traumatism craniocerebral sever. (Votey SR et al., 1993)

2.3. Adicţia la benzodiazepine

Folosirea repetată a benzodiazepinelor, în scop recreativ sau cronic în tratamentul insomniei produce toleranţă şi dependenţă, care poate fi încrucişată pentru toţi compuşii acestei clase. Potenţialul de producere a adicţiei este actualmente considerată un dezavantaj important al tratamenului îndelungat cu benzodiazepine. Abuzul de benzodiazepine apare de obicei la persoanele cu istoric de dependenţă pentru alte substanţe psihoactive. (Siriwardena AN et al., 2006) (Watson WA et al., 2004) (Stevens JC et al., 2005) Riscul de instalare a dependenţei creşte în funcţie de doză şi de durata tratamentului, fiind mai mare în cazul pacienţilor alcoolici sau cu o altă dependenţă medicamentoasă în antecedente. (Uhlenhuth EH et al., 1999) Dacă dependenţa fizică s-a creat deja, întreruperea bruscă a tratamentului, va fi însoţită de simptome de sevraj.

Sindromul de abstinenţă începe după 2-3 zile, de la întreruperea administrării, pentru compuşii cu timp de înjumătăţire lung (diazepam, oxazepam, lorazepam). Acest fapt predispune de multe ori la confuzii diagnostice, fiind dificil de diferenţiat tabloul clinic al sindromului de abstinenţă, de simptomele pentru care a fost prescris iniţial medicamentul. (Marriott S et al., 1993) (Voicu V et al., 1998)

Persoana dependentă este constrânsă să urmeze consumarea medicamentului din cauza apariţiei unor tulburări grave, cu manifestări

Scanned with OKEN Scanner

neurovegetative severe, atunci când este oprită folosirea lui. Acestea se pot manifesta sub formă de cefalee, dureri musculare, anxietate pronunțată, tensiune, agitație, anxietate, tremor, fasciculații muscular, mialgii, transpirații abundente, diaree, stări confuzionale, tulburări de somn şi iritabilitate. (Lader M et al., 2009) În cazuri grave, se pot manifesta următoarele simptome: pierderea contactului cu realitatea, stări confuzionale, depersonalizare, hiperacuzie, amorțeală şi furnicături în extremități, hipersensibilitate la lumină, zgomot şi contact fizic, delir, halucinații manifestări psihotice sau crize epileptice. (Katzung BG, 2007) (Voicu V., 1997)

Tratamentul sindromului de abstinență se va face administrând o substanță din grupul benzodiazepinelor (i.m. sau i.v.), a cărei doză se va reduce progresiv pe măsura dispariției simptomatologiei. Această metodologie, asociată cu un suport psihoteraputic important şi susținut, asigură un succes mare (aproximativ 90%) a terapie adiției la benzodiazepine. (Lader M et al., 2009)

De asemenea, trebuie luate o serie de măsuri de precauție privind recomandarea tratamentului cu benzodiazepine (în special la persoanele cu o anumită predispiziție genetică de a dezvolta dependență) şi anume (US Drug Enforcement Administration, 2002):

- medicamentele din grupa benzodiazepinelor se vor administra pe o durată cât se poate de scurtă care nu va depăşi patru săptămâni, incluzând şi perioada de reducere treptată a dozei, până la sistarea tratamentului.
- se recomandă administrări intermitente de benzodiazepine şi a unor doze mici. Întreruperea tratamentului se va face prin reducerea progresivă a dozelor. (Voicu V. Et al., 1998)

Administrarea de doze mari înainte de naştere, se face cu prudență, deoarece există risc deprimare respiratorie la nou născut. (Stevens JC et al., 2005) (Lai MW et al., 2006)

Bibliografie selectivă:

1.***Laborator Synevo. Referințe specifice tehnologiei de lucru utilizate. 2007. Ref Type: Catalog.
2.***US Drug Enforcement Administration. DEA briefs and background: Benzodiazepines, 2002.
3.Brands B., Sproule B., Marshman J. *Drugs & Drug Abuse* (3rd edition), 1998, Addiction Research Foundation: Toronto, Ontario: Canada.
4.Bosse GM, Benzodiazepines. *Toxicology. Emerg. Med.*, ACEP, 2000
5.Buckley NA, Dawson AH, Whyte IM, O'Connell DL, Relative toxicity of benzodiazepines in overdose. *BMJ*, 1995, 310 (6974): 219–21.
6.Cooper JR; Floyd EB, Robert HR, *The Complete Story of the Benzodiazepines* (seventh ed.). 1996, USA: Oxford University Press.

Scanned with OKEN Scanner

7.Gaudreault P, Guay J, Thivierge RL, Verdy I, Benzodiazepine poisoning. Clinical and pharmacological considerations and treatment. *Drug Safety*, 1991, 6 (4): 247–65.
8.Hojer J, Baehrendtz S, Gustafsson LL: Benzodiazepine poisoning. *J. Internal Med.* 1989, 22-117.
9.Katzung B.G., *Basic & Clinical Pharmacology*, 10th Edition, Lange Medical Books; McGraw-Hill, Stamford, Connecticut, SUA, 2007.
10.Lader M, Tylee A, Donoghue J. Withdrawing benzodiazepines in primary care. *CNS Drugs*, 2009, 23 (1): 19–34.
11.Lai MW; Klein-Schwartz W; Rodgers GC; Abrams JY; Haber DA; Bronstein AC; Wruk KM, "2005 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' national poisoning and exposure database". *Clinical Toxicology* (Philadelphia, PA), 2006, 44: 803–932.
12.Lheureux P, Vranckx M: *Benzodiazepines. Poisoning.* Oxford Textbook of Critical Care, Oxford Med. Pub., 1999
13.Marriott S, Tyrer P: Benzodiazepine dependence. Avoidance and whitdrawal. *Drug Safety*, 9:93, 1993
14.Möhler H., Fritschy JM, Rudolph U, A New Benzodiazepine Pharmacology, *The Journal of Pharmacology and Clinical Therapeutics*, 2002, Vol. 300, Issue 1, pp. 2-8.
15.Siriwardena AN, Qureshi Z, Gibson S, Collier S, Latham M, GPs' attitudes to benzodiazepine and 'Z-drug' prescribing: a barrier to implementation of evidence and guidance on hypnotics. Br. J. Gen. Pract., 2006, 56 (533): 964–7.
16.Sprenger H, Sharpe MD, McLachlan RS: Flumazenil as a diagnostic tool in the differential diagnosis of coma in a critically ill pacient. *Can. J. of Anaesthesiology.* 1994, 5-52.
17.Stevens JC, Pollack MH, Benzodiazepines in clinical practice: consideration of their long-term use and alternative agents". *J. Clin. Psychiatry*, 2005, 66 Suppl 2: 21–7.
18.Uhlenhuth EH, Balter MB et al., International study of expert judgment on therapeutic use of benzodiazepines and other psychotherapeutic medications: VI. Trends in recommendations for the pharmacotherapy of anxiety disorders, 1992-1997. *Depress Anxiety,* 1999, 9 (3): 107–16.
19.Voicu V. *Toxicologie Clinică*; 1997, Editura Albatros, Bucureşti.
20.Voicu V., Macovei R., Miclea L. *Ghid de toxicologie clinică*, 1998, Editura Amaltea, Bucureşti.
21.Votey SR, Bosse GM, Bayer MJ, Hoffman JR: Flumazenil. A new benzodiazepine antagonist. *Ann. Emerg. Med.* 1993, 22:1813.
22.Watson WA; Litovitz TL; Rodgers GC; Klein-Schwartz W; Reid N; Youniss J; Flanagan A; Wruk KM, 2004 Annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *American Journal of Emergency Medicine*, 2005, 23: 589–666.

Scanned with OKEN Scanner

ROLUL AGENȚILOR OTOTOXICI ÎN TERAPIA SINDROMULUI MENIERE

Dr. Emanuel Chițescu[1], Prof. Dr. Cătălina Elena Lupușoru[2]
[1]IFACF – ORL – "Prof. Dr. Dorin Hociotă", București, Romania
[2]UMF Gr.T.Popa Iași
Disciplina de Farmacologie-Algeziologie, Iași, Romania

Abstract: Aim: Theoretical argumentation of the role of ototoxic agents in Meniere syndrome therapy. The side effects determined by different drugs can be exploited and used in the interest of the medical doctor. Aminoglycoside antibiotics are nephrotoxic and ototoxic, the ototoxic effect being used in Meniere's disease treatment (endolymphatic hydrops). The sistemic or local use of aminoglycoside antibiotics is an alternative to the classical medical therapy and to the destructive surgical techniques. Streptomycin is used in the systemic treatment and gentamicin is recommended in the local treatment. The article is a review of the mains therapeutic methods described by the literature. **Keywords:** aminoglycoside antibiotics, ototoxicity, endolymphatic hydrops, dizzines, hearing loss.

Rezumat: Scop: Argumentarea teoretică a rolului agenților citotoxici în terapia sindromului Meniere. Efectele adverse determinate de diferite substanțe medicamentoase pot fi speculate şi folosite în interesul terapeutului. Aminoglicozidele au atât efecte nefrotoxice cât şi ototoxice, efectul ototoxic fiind utilizat în terapia sindromului Ménière (hidropsul endolimfatic). Administrarea sistemică, sau locală de aminoglicozide, reprezintă o alternativă la terapia medicală clasică, cât şi la diversele tehnici chirurgicale distructive. Lucrarea încearcă să facă o trecere în revistă a principalelor metode terapeutice întâlnite in literatura de specialitate. Streptomicina este aminoglocozidul preferat în administrarea sistemică în timp ce gentamicina este agentul de elecție pentru administrarea locală. Leziunile induse de aminoglicozidele de mai sus afectează analizatorul auditiv la nivelul componentei vestibulare şi auditivă, fapt ce corelat cu simptomatologia clinică a afecțiunii fac din aminoglicozide o variantă terapeutică viabilă. **Cuvinte cheie**: aminoglicozide, ototoxicitate, hidropsul endolimfatic, vertij, hipoacuzie

1. Date generale

Ototoxicitatea poate fi definită ca şi capacitatea unui medicament de a leza structura şi/sau funcția urechii interne (atât componenta auditivă cât şi cea vestibulară) (Matz G. et al., 2004). Printre substanțele incriminate se numară: aminoglicozidele, salicilații, antiinflamatoarele nesteroidiene,

Scanned with OKEN Scanner

chininele, metalele grele, cisplatina, carboplatina, diureticele de ansă, macrolidele, chelatorii de fier (Seden AM., 2002) (Snow JB, 2003).

Aminoglicozidele fac parte din grupa antibioticelor aminociclitol-aminoglicozidice. Din punct de vedere chimic pot fi împărţite în: *familia gentamicinei*-gentamicina, sisomicina, netilmicina, kanamicina, tobramicina şi amikacina; *familia neomicinei*-neomicina şi paramomicina; *familia streptomicinei*. (Katzung BG, 2007) Din punct de vedere cronologic se pot individualiza trei generaţii: *generaţia I* (apărută în anii 40-50) ce cuprinde streptomicina, kanamicina, spectinomicina şi paromomicina; *generaţia II* (apărută în 60), ce cuprinde gentamicina, tobramicina şi sisomicina şi *generaţia III* (apărute în anii 70), care cuprind amikacina, dibekacina şi netilmicina (Stroescu V., 1999) (Rang&Dale, 2007).

Definiţia strictă a ototoxicităţii este legată de afectarea permanentă şi irevocabilă a funcţiei analizatorului auditiv determinată de afectarea celulelor ciliate interne şi a celulelor ciliate externe (Paparella MM., 1991).

Celulele ciliate externe sunt mult mai sensibile la atacul aminoglicozidelor comparative cu celulele ciliate interne, pentru a căror afectare e nevoie de doze mai mari şi de o perioada mai mare de timp.

Afectarea acestor celule necesită asimilarea medicamentului la nivel celular. Aminoglicozidele ajung rapid după administrarea parenterală în urechea internă (în interval de câteva minute, ajungând nivelul constant între 30 minute şi 3 ore), regăsindu-se la nivelul perilimfei şi endolimfei.

Deşi timpul de injumătătire este de 3-5 ore, aminoglicozidele pot persista la nivelul urechii interne până la câteva luni. (Katzung BG, 2007) Sunt detectate în special la nivelul celulelor ciliate şi mai puţin la nivelul celulelor de susţinere. Deşi antibioticul ajunge în câteva minute la nivel cohlear există un interval de câteva zile până la apariţia afectării celulare şi evident a manifestărilor clinice. (Cristea AN., 2005) Astfel se poate vorbi de o serie complexă de reacţii intracelulare ce au loc până la atingerea unui aşa zis prag toxic (Hawke M., 2002).

Două căi, clasic acceptate de moarte celulară sunt necroza şi apoptoza. Astfel celulele ciliate afectate de la nivelul organului lui Corti sunt înlocuite de celulele de susţinere luând naştere astfel un ţesut pseudo-cicatricial. Apoptoza este principala cale de moarte celulară, necroza celulara având o pondere mai redusă. Apoptoza este controlată şi declanşată prin mai multe căi definite.

Stimulul toxic iniţial declanşează o cascadă de activări secvenţiale de protein kinaze, ce în final activează factorii de transcripţie ce vor transloca în nucleu, iniţiind expresia genelor specific şi în final moartea celulară (Matz G. et al., 2004). De importanţă majoră este răspunsul la întrebarea: care sunt aceşti factori declanşatori la nivel celular. Răspunzătoare, sunt speciile reactive de oxigen-radicalii liberi şi anumite specii reactive de azot (Pensak ML., 2001). Ipoteza că aminoglicozidele produc radicali liberi ce induc nefrotoxicitate şi ototoxicitate a existat de mult

Scanned with OKEN Scanner

timp însă studii recente au evidenţiat o legătură clară între speciile reactive de oxigen şi fenomenul de ototoxicitate.

Manipularea sistemului cohlear endogen antioxidant a determinat modificarea gradului de afectare cohleară post administrare de aminoglicozid. În sprijinul acestei teorii se află şi succesul terapiei antioxidante, ce s-a dovedit a fi o cale eficientă de prevenire a efectelor ototoxice (Matz G. et al., 2004). Se poate afirma astfel că radicalii liberi sunt declanşatorii reacţiei, ce în final determină moartea celulară (Cummings CW, 1998).

2. Sindromul Meniere

Sindromul Ménière sau hidropsul endolimfatic este o afecţiune idiopatică a urechii interne caracterizată prin vertij (două sau mai multe episoade cu o durată mai mare de 20 de minute), hipoacuzie fluctuantă documentată audiometric, fullness aural şi tinnitus (diagnosticul de certitudine fiind pus pe baza examenului histopatologic) (Buttner U., 1999).

Au fost descrise mai multe ipoteze etiologice ale afectiunii şi anume: ipoteza genetică, ipoteza psihogenici, ipoteza vasculară, ipoteza virală, ipoteza imunologică. Mecanismul patogenic are la bază dezechilibrul dintre producţia şi resorbţia endolimfei, fapt ce determină apariţia hidropsului endolimfatic, creşterea concentraţiei potasice, creşterea presiunii osmotice şi stimularea anormală în final a celulelor ciliate (Moore B., 2007) (Snow JB, 2003).

Există mai multe forme clinice:

- Forma clasică completă cohleovestibulară
- Sindromul Lermoyez
- Catastrofa otolitică (Seiden AM., 2002)
- Hidropsul endolimfatic cohlear (Calhoun KH, 2001)
- Hidropsul endolimfatic vestibular (Ataman T., 2005)

Diagnosticul diferenţial al afecţiunii se face cu: neuronita vestibulară, surditatea brusc instalată, apoplexia labyirinthi, vertijul poziţional paroxistic benign, neurinomul de acustic, fistula perilimfatică, insuficienţa circulatorie vertebrobazilară şi alte efecte adverse farmacologice (Bacalbaşa A et al., 2004) (Hawke M, 2002).

3. Tratamentul sindromului Meniere

Tratamentul acestei afecţiuni este influenţat de următoarele două probleme: propriu-zis nu există tratament etiologi şi faptului că eficacitatea unei anumite terapii este dificil de evaluat datorită cursului ciclic de frecvente remisii spontane (Buttner U., 1999). Managementul terapeutic al sindromului Ménière include terapia medicală şi terapia chirurgicală.

Scanned with OKEN Scanner

Regula de comun acceptată este aceea ca inaintea oricărui tratament chirurgical distructiv trebuie tentată terapia medicală. (Ataman T., 2005)

Formele acute, care în mod normal nu se intind pe o periodă mai mare de 3 zile, sunt tratate cu sedative, antiemetice, antihistaminice şi neuroleptice. Aceste medicamente nu reprezintă o variantă viabilă în terapia de lungă durată, putând conduce la efecte adverse, la nivelul sistemului motor extrapiramidal. Pentru aceste forme, asocierea dintre betahistină şi diverse diuretice, s-a dovedit a fi mai eficientă. Glucocorticoizii reprezintă o altă variantă terapeutică, eficienţa ei pledând pentru etiologia imunologică a hidropsului endolimfatic. (Calhoun KH., 2001)

Terapia medicală reduce simptomatologia vertijului însă recuperarea pierderii auditive se face doar în stadiile incipiente (Buttner U., 1999).

Terapia cu aminoglicozide are la bază efectul ototoxic. Tratamentul se bazează pe administrarea sistemică sau locală a aminoglicozidelor.

3.1 Tratamentul sistemic cu aminoglicozide

În 1944 Shatz şi colectivul său descoperă streptomicina sulfat pentru ca în 1954 Hinshaw şi Feldman să realizeze primele teste clinice în care au utilizat streptomicina în tratamentul tuberculozei, totodată apărând şi primele indicii referitoare la efectele ototoxice.

Streptomicina este metabolizată în dihidrostreptomicină cu puternic efect vestibulotoxic şi ridicat potenţial de distrucţie cohleară. Efectul asupra sistemului vestibular îl precede pe cel asupra cohleei. Astfel în 1964 Hawkins introduce streptomicina în terapia sindromului Ménière în scopul rezoluţiei sindromului vertiginos.

Încă din 1948 Fowler utiliza streptomicina în terapia sindromului vertiginos. Shuknecht, în 1956, foloseşte pentru prima dată terapia sistemică cu aminoglicozide pentru tratamentul sindromului Ménière pe un lot de 8 pacienţi. (Becker W et al., 1983) (Paparella MM., 1991)

Aminoglicozidele afectează, la nivelul urechii interne, neuroepiteliul senzorial şi celulele răspunzătoare de producţia endolimfei, celulele ciliate de la nivelul crista ampullaris şi macula saculei şi utriculei. Astfel aminoglicozidele pot acţiona la nivelul hidropsului endolimfatic în sensul rezoluţiei acestuia (Matz G. et al., 2004) (Bacalbaşa A et al., 2004).

Indicaţiile terapiei sistemice sunt:

- sindrom Ménière activ bilateral
- sindrom Ménière pe ureche unică funcţional (Haman K-F., 1999) (Matz G. et al., 2004).

Terapia sistemică cu aminoglicozide utilizează două protocoale de administrare. Primul a fost introdus de Schuknecht în 1956 şi se bazează pe adminstrarea intramusculară a streptomicinei-terapia ablativă. Streptomicina este un antibiotic aminoglicozidic produs de Streptomyces griseus.

Scanned with OKEN Scanner

Inhibă Mycobacterium tuberculosis la concentrații mici şi este activă faţă de bacilii gram-negativi, inclusiv Pasteurella tularensis, Brucella, Proteus şi Pseudomonas, stafilococi şi meningococi. Este utilizată în special în asociații polichimioterapice, pentru tratamentul tuberculozei. Provoacă predominant leziuni vestibulare (Buttner U., 1999) (Cristea AN, 2005) (Moore B, 2007).

Se utilizează doze de 1 gram per administrare, doza totală variind între 21g şi 72g. Toți pacienții dezvoltau ataxie profundă şi nistagmus, însă acestea dispăreau într-un interval cuprins între două şi nouă luni. In 1984 Graham propune o nouă strategie, tocmai pentru a contracara aceste efecte adverse. Se recomanda ca administrările să se facă administrările să se facă sub controlul audiometriei, electronistagmografiei şi a probelor biochimice (hemoleucogramă, uree şi creatinină) (Moore B., 2007). Se administrau intramuscular doze de 1 gram pe o durată de cinci zile, doza totală fiind de 10g. În condițiile în care sindromul vertiginos nu dispărea, tratamentul continua încă trei zile. Dozele de administrare trebuiau ajustate în funcție de vârsta pacientului şi statusul funcției renale. (Katzung BG, 2007 (Matz G et al., 2004) (Moore B., 2007)

Terapia sistemică este utilizată de mai bine de jumătate de secol, dar metodele şi rezultatele obținute ocupă înca un loc limitat în literatura de specialitate. Terapia sistemică ablativă ce utilizează doze mari de streptomicină are dezavantajul efectelor adverse descrise mai sus, în timp ce utilizarea unei doze totale mai mici previne apariția acestora într-o oarecare măsură.

Scopul final al acestei terapii este distrucția celulelor ciliate vestibulare astfel încât acestea să nu mai fie influențate de dezechilibrul fluxului de endolimfă (Rang&Dale, 2007) (Matz G. et al., 2004).

3.2. Tratamentul local cu aminoglicozide

Administrarea locală a aminoglicozidelor a fost utilizată pentru prima dată de Lange. Agentul de electie folosit este gentamicina. Gentamicina este un complex de antibiotice aminoglicozidice produs de Micromonospora purpureea. Spectrul antibacterian larg cuprinde bună parte dintre bacilii gram–negative (Stroescu V, 1999) (Katzung BG, 2007).

Metoda de administrare este injecția transtimpanală plasată în vecinatatea ferestrei rotunde sau ovale. Doza utilizată variază în funcție de simptomatologia funcțională şi gradul de afectare auditivă.

Este necesar ca la începerea tratamentului să se facă un examen audiometric şi electronistagmografie.

Rezoluția sindromului vertiginos este întâlnită în 90% din cazuri cu o rată de afectare cohleară de 15% (Moore B., 2007).

Scanned with OKEN Scanner

Reducerea producţiei de endolimfă determină o decompresie a hidropsului endolimfatic, rezultând astfel o recuperare a funcţiei celulelor ciliate.

Eficacitatea administrării locale de gentamicină egalează ca şi rată de succes chirurgia destructivă. Afectarea cohleară nu poate fi însă exclusă cu certitudine, astfel încât această metodă nu e indicată a fi folosită ca primă linie terapeutică decît la pacienţii cu hipoacuzii severe (Büttner U, 1999) (Rang&Dale, 2007).

Terapia locală este grevată de anumite riscuri: formarea unor leziuni de timpanoscleroză, perforaţii timpanice, traume osiculare, diverse reacţii alergice, ataxie. Avantajele acestei metode sunt: evitarea actului chirurgical şi riscurilor implicite, simplitatea metodei şi posibilitatea de menţinere a auzului la nivelul preterapeutic (Pensak ML, 2001).

Există şi o serie de dezavantaje. Prima problemă este legată de doza ce trebuie administrată şi de cantitatea de antibiotic ce rămâne în urechea medie şi de durata de acţiune. Această problemă poate fi rezolvată prin folosirea a mai multor doze mici pe o perioadă mai indelungată cuplată de cuantificarea periodică a rezultatului obţinut. Alt dezavantaj poate fi legat de necesitatea ca pacientul să efectueze vizite repetate în vederea administrării terapiei.

Blakley propune administrarea a 40 mg soluţie de gentamicină, prin intermediul unei injecţii transtimpanale. Injecţiile sunt repetate săptămânal, fiecare fiind precedată de examen audiometric, fiind efectuate în medie 6 injecţii. Eficienţa este evaluată prin de remisia crizelor de vertij (Pensak ML, 2001).

Terapia chirurgicală include tehnici chirurgicale nondestructive: montarea de tub aerator, cohleosaculotomie, saculotomie şi tehnici chirurgicale distructive: labirintectomie şi neuronectomia nervului vestibular. (Ataman T, 2005)

Terapia cu aminoglicozide este o variantă terapeutică pentru cazurile în care terapia medicală nu a dat rezultate, în cazuri selecţionate când nu se doreşte actul chirurgical.

Bibliografie selectivă

1. Ataman T. *Tehnici chirurgicale otolaringologice.* Craiova; 2005. p. 291-311.
2. Bacalbaşa A., Drăgulescu C., Chiţac M. *Diagnostic pozitiv şi diferenţial în ORL.* Bucureşti; 2004. p. 177-182.
3. Becker W., Naumann HH., Pfaltz CR. *Precis d'ORL.* Paris; 1983. p. 434-437.
4. Büttner U: Vestibular dysfunction and its therapy. *Adv. Otorhinolaryngol.* 1999, 55 :55.

Scanned with OKEN Scanner

5.Calhoun KH. *Expert Guide to Otolaryngology*. Philadelphia: American College of Physicians, 2001.
6.Cristea A.N.: *Tratat de farmacologie*. Editura Medicală, Bucureşti, 2005.
7.Cummings CW. *Otorinolaringology Head and Neck Surgery*. 3rd ed/ St. Louis:,Mosby-Year Book;1998. p. 1985-1992.
8.Hamann, K.-F., Arnold, W. Menière's Disease, U. Büttner (ed): *Vestibular Dysfunction and Its Therapy. Adv Otorhinolaryngol.* Basel, Karger, 1998, vol 55, pp 137-168.
9.Hawke M, *Diagnostic Handbook of Otorhinolaryngology*. London: Martin Dunitz, 2002.
10.Katzung B.G., *Basic & Clinical Pharmacology*, 10th Edition, Lange Medical Books; McGraw-Hill, Stamford, Connecticut, SUA, 2007.
11.Matz G., L. Rybak, P. Roland, M. Hannley, R. Friedman, S. Manolidis, Ototoxicity of ototopical antibiotic drops in humans, *Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, 2004, Volume 130, Issue 3, Pages S79-S82
12.Moore B., *Cochlear Hearing Loss. Physiological, Psychological and Technical Issues*, Second Edition, 2007. 344 Seiten, Softcover.
13.Paparella MM. *Otorynolaryngology*. 3rd ed. Philadelphia:.WB Saunders Co;1991. p. 2247-2253
14.Pensak ML. *Controversies in Otolaryngology*. New York: Thieme, 2001.
15.Rang H.P., Dale M.M., Ritter J.M., Pharmacology, 6th Edition, Williams&Wilkins, Baltimore, Maryland, 2007.
16.Seiden AM. et al. *Otolaryngology: The Essentials*. New York: Thieme, 2002.
17.Snow J.B. *Ballengers' Manual of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*. Hamilton: BC Decker, 2003.
18.Stroescu V, *Bazele farmacologice ale practicii medicale*, Ed. Medicală, Bucureşti, 1999, pg 1261-1271
19.Wilson WR. *The Clinical Handbook of Ear, Nose and Throat Disorders*. Boca Raton: Parthenon Publishing Group, 2002.

Scanned with OKEN Scanner

SIDE EFFECTS DURING THE USE OF SOFT CONTACT LENSES

Dr. Constantin Grigoraş
Clinica I Oftalmologie, Spitalul Clinic de Urgenţe „Sf. Spiridon"

Abstract: Aim: Theoretical presentation of the side effects that may occur during the use of soft contact lenses. Soft contact lenses (SCL) are used to correct refractive disorders as an alternative to spectacle correction. They are also used as esthetic, therapeutic and rehabilitative contact lenses. Fixed on the corneal surface, SCL may limit oxigen transmissibility to the tissue below, hence altering metabolic pathways and immune response to infection or sensitizing substances. Compared to silicone SCL, hydrophilic SCL are more confortable, but their oxygen transmissibility is significantly lower and because of their absorbtive properties, they create a reservoir for potentially sensitizing chemicals and pathogen bacteria. Hypoxia is the main problem when SCL are worn. The indications and couterindications for SCL wear are very clear and must be respected. Before prescribing and fitting SCL, very careful anamnesis and clinical exam is needed. When standard indications and conditions for SLC wear are not respected, very serious complications may occur, sometimes threatening sight and affecting life quality. Patients must be informed about SCL advantages and disadvantages, they need to be aware and they must recognize the signs of corneal or conjunctival disease. In order to prevent any undesirable event, patients wearing CL are advised to come to their prescriber for regular ophthalmologic assessment. **Keywords:** soft contact lenses, side effects, ophtalmologic.

Rezumat: Scop: Prezentarea teoretică a efectelor adverse apărute în cursul utilizării lentilelor de contact moi. Lentilele de contact moi (SCL) sunt folosite pentru corectarea viciilor de refracţie. Sunt de asemenea utilizate în scop estetic, terapeutic şi de reabilitare. Ele se fixează pe suprafaţa corneană, limitând transmiterea oxigenului spre ţesuturile subiacente, şi în consecinţă alterează căile patogenice metabolice şi răspunsul imun la infecţii sau substanţe sensibilizante. Comparativ cu lentilele de contact fabricate din silicon, lentilele de contact moi sunt mai confortabile, însă transmiterea oxigenului este semnificativ scăzută şi datorită proprietăţilor lor de absorbţie, acestea creează un rezervor pentru substanţele chimice potenţial sensibilizante şi pentru bacteriile patogene. Hipoxia reprezintă principala problemă care apare în cursul purtării lentilelor de contact moi. Indicaţiile şi contraindicaţiile lentilelor de contact moi sunt foarte clare şi ele trebuie respectate. Înainte de prescrierea şi montarea acestora, este necesară efectuarea unei anamneze riguroase şi a unui examen clinic amănunţit. În

Scanned with OKEN Scanner

situația în care indicațiile şi condițiile de utilizare a lentilelor de contact moi nu sunt respectate, pot apare complicații serioase, care în unele cazuri influențează calitatea vieții. Pacienții trebuie să fie informați asupra avantajelor şi dezavantajelor utilizării lentilelor de contact moi, şi să fie avertizați ca să poată recunoaşte semnele afectării corneene sau conjunctivale. Pentru a preveni apariția evenimentelor neplăcute, pacienții purtători de lentile de contact, trebuie să se prezinte la controale periodice la medicul specialist oftalmolog. **Cuvinte cheie**: lentile de contact moi, efecte adverse, oftamologic.

1. Date generale

Lentilele de contact moi reprezintă o alternativă pentru corecția viciilor de refracție (stigmice şi astigmice regulate), pot fi utilizate în scop terapeutic şi în scop estetic. Fiziopatologia proceselor morbide determinate de portul lentilelor de contact (LC) este legată de procesele metabolice, imunologice şi infecto-inflamatorii care au loc în țesuturile corneene acoperite de lentilă.

Corneea este singurul țesut care-şi extrage oxigenul şi elimină bioxidul de carbon direct în atmosfera ambientală, prin difuziune. Doar filmul lacrimal se interpune între țesutul viu şi gazul atmosferic. Dacă se aplică pe cornee o LC, aceasta va diminua schimbul gazos mai mult sau mai puțin, în funcție de geometrie, structură şi compoziție. (Wison FM, 1992)

Pentru ca procesele metabolice să se desfăşoare normal, este necesar ca în filmul lacrimal de sub LC presiunea parțială a oxigenului să fie de cel puțin 90 mm Hg. Atunci când presiunea parțială a oxigenului scade sub 75 mm Hg, la nivelul suprafeței corneene, metabolismul glucozei se va realiza în condiții de anaerobioză, cu acumulare de acid lactic, care scade PH-ul tisular.

În consecință, apare suferința hipoxică a epiteliului şi endoteliului cornean, cu acumulare de lichid în stromă şi hiperhidratarea epiteliului de sub lentilă. Edemul cornean se traduce clinic prin îngroşarea stromei, iar subiectiv apare vederea încețoşată. Suferința hipoxică a epiteliului cornean determină, într-o prima fază, edem intracelular cu apariția vederii încețoşate şi a halourilor, apoi necroză celulară cu apariția de microagregate şi filamente în filmul lacrimal. (Wilson FM, 1992) (Farris RL., 1992)

Epiteliul hipoxic îşi pierde permeabilitatea selectivă, colorându-se cu roz Bengal. Detaşarea acestuia expune stroma subiacentă, care se colorează cu fluoresceină.

Absența edemului stromal şi a keratitei punctate superficiale după purtarea îndelungată a LC reprezintă un bun test de tolerabilitate. (Huttman G., 1994)

Scanned with OKEN Scanner

Permeabilitatea la gaz (P) a unei LC este direct proporţională cu constanta (Dk) de permeabilitate şi invers proporţională cu grosimea (L) a LC. Relaţia între aceşti parametri poate fi exprimată prin formula $P = \frac{Dk}{L}$.

Dk, constanta specifică de permeabilitate la gaz, este direct proporţională cu hidrofilia materialului şi mai ales cu gradul de microporozitate.

Cea mai bună permeabilitate la gaz o au LC din silicon, acestea având şi avantajul că nu se deshidratează. (Koetting RA, 1991)

Fiind însă mai rigide decât cele moi, sunt mai greu de tolerat. LC hidrofile au pemeabilitate mai mică la gaz neputând fi purtate noaptea şi se deshidratează repede, făcând necesară utilizarea substituenţilor de lacrimi. Sunt însă mai uşor de purtat datorită elasticităţii şi supleţii.

S-a estimat că purtarea LC pe perioada somnului ar necesita o transmisibilitate a oxigenului de 90 de unităţi pentru evitarea agresiunii hipoxice, condiţie pe care majoritatea LC hidrofile nu o îndeplinesc. (Stein HA et al., 1997)

2. Indicaţiile şi contraindicaţiile lentilelor de contact moi

În aprecierea efectului hipoxic asupra corneei, trebuie ţinut cont desigur şi de efectul cumulativ, ce apare la portul îndelungat, precum şi de răspunsul biologic individual faţă de agresiunea hipoxică.

Purtarea LC în timpul somnului reduce şi mai mult aportul de oxigen favorizând apariţia modificărilor celulare metabolice, morfologice şi funcţionale şi făcând cornea mai vulnerabilă la infecţii şi alergii. (Farris RL., 1992) (Adamis AP et al., 1994)

În microspaţiile de la suprafaţa LC se pot acumula detritusuri proteice şi celulare din filmul lacrimal, microparticule din atmosfera ambientală, precum şi microagregate constituente ale unor medicamente topice. (Koetting RA, 1991)

Indicaţiile lentilelor de contact sunt bine stabilite:

- în viciile de refracţie mari, deoarece LC măresc câmpul vizual corectat, elimină aberaţiile de sfericitate si efectul de prismă din periferie, caracteristice lentilelor aeriene cu dioptrii mari;
- nistagmusul asociat unui viciu de refractie;
- presbiopia (poate fi corectată cu LC multifocale);
- anizometropiile medii şi mari (LC elimină aneizeiconia dată de lentilele aeriene cu diferenţă mare de dioptrii între cei doi ochi);
- afakia unilaterală cu acuitate vizuală bună la ochiul congener, sau afakia bilaterală la copii;

Scanned with OKEN Scanner

- LC permit mişcări libere si eventual bruşte la cei ce practică sporturi, la militari, pompieri, jandarmi, artişti, etc;
- în scop terapeutic se folosesc LC afocale: în defecte ale cicatrizării epiteliului cornean sau eroziuni corneene recidivante, ulcere recidivante ale corneei, plăgi perforante mici, keratopatia buloasă, ketatita filamentoasă, după chirurgia refractivă a corneei (keratoplastie sau fotokeratectomie refractivă, LASEK, LASIK complicat cu striuri ale flapului sau flap instabil) se folosesc LC în scop tectonic, de menţinere a stabilităţii corneene şi pentru asigurarea unui mediu favorabil vindecarii; în trichiazis LC protejează cornea de cili; pentru prevenirea simblefaronului în arsurile chimice corneo conjunctivale; şi, mai nou, ca vehicul pentru medicamente cu acţiune topică;
- în scop estetic, la persoanele care doresc să devină independente de ochelarii cu dioptrii mari, pentru "schimbarea culorii irisului", la pacienţii cu glob ocular inestetic prin cicatrici corneene, iriene sau la cei cu aniridie, policorie, colobom irian etc. (Farris RL., 1992) (Stein HA et al., 1997) (Koetting RA, 1991) (Wilson FM, 1992)

Portul LC presupune, întâi de toate, existenţa unui ochi liniştit, prezenţa motivaţiei (întrucât acestea necesită o îngrijire deosebită, o igienă aparte) şi disponibilitatea pentru controale oftalmologice regulate. De aceea, nu se indică portul LC la persoanele cu igienă deficitară, la vârstnici, copii şi tineri sub 14 ani (imaturi), în cazul celor cu dezabilităţi fizice sau neurologice, la cei cu teren nevrotic sau boli psihice, în cazul celor ce locuiesc sau muncesc în atmosfera poluată (praf, fum, substanţe volatile etc) sau au un teren alergic (conjunctivită alergică) etc.

Preexistenţa unor afecţiuni corneene (keratita sicca, ulceraţii, anestezia sau hipoestezia corneei, inflamaţii acute sau cronice), conjunctivale (inflamaţii, pinguecula, pterigion), palpebrale (blefarite acute sau cronice) sau ale sistemului lacrimal contraindică, deasemenea, portul LC. (Stein HA et al., 1997) (Wilson FM., 1992)

Există o serie de contraindicaţii relative: chirurgie oculară sau traumatisme cu neovascularizaţie corneană sau afectare endotelială, bolile respiratorii cornice sau alergice, sindromul de ochi uscat; deasemenea, iniţierea portului LC în sarcină poate deveni problematică. (Koetting RA, 1991)

3. Incidente şi complicaţii ale utilizării lentilelor de contact moi

Portul LC în situaţiile mai sus aminite poate duce la apariţia unor incidente şi complicaţii uneori redutabile, cu răsunet asupra funcţiei vizuale şi calităţii vieţii.

Scanned with OKEN Scanner

Eroziunile epiteliale pot apare ca urmare a manipulării defectuoase, a capturii unui corp străin sub LC sau imperfecţiunii geometriei acesteia.

De asemenea, eroziunile reprezintă primul semn al hipoxiei corneene. Apar dureri oculare şi fotofobie. Este necesară îndepărtarea LC pentru o perioadă de 24 de ore, până la o săptămână, timp necesar reepitelizării. (Laibson PR et al., 1993)

Hiperemia limbică apare prin congestia arcadelor microvasculare perilimbice, ca urmare a unui factor iritativ: hipoxie, stres osmotic, mecanic, chimic.

Hipoestezia corneană apare după portul prelungit sau permanent al LC şi se evidenţiază printr-un test de sensibilitate corneană negativ.

În ambele cazuri se recomandă schimbarea LC cu unele care au un Dk/L mai bun şi reducerea timpului de port. (Stein HA et al., 1997)

Neovascularizatia corneană este o complicaţie frecventă a hipoxiei induse de portul LC moi. Aproape întotdeauna este superficială şi mai semnificativă la nivelul limbului superior. Apariţia neovascularizaţiei stromale este un semn de gravitate majoră ce impune renunţarea la portul LC moi. Dacă se impune corecţia optică cu LC, se va recurge la cele dure, cu permeabilitate crescută la oxigen. (Farris RL., 1992)

Datorită proprietăţilor absorbtive crescute, LC moi crează un rezervor de substanţe cu potenţial sensibilizant, ceea ce conduce la o incidenţă crescută a reacţiilor toxice şi de hipersensibilitate întârziată. Toţi conservanţii şi dezinfectanţii oculari pot induce reacţii de sensibilizare, caracterizate prin congestie conjunctivală şi, uneori, hiperplazie foliculară.

Conjunctivita chimică apare ca reacţie la conservanţi (clorhexidină, thimerosal), care acţionează atât ca factor iritativ, cât şi prin modificarea tensiunii superficiale a filmului lacrimal crescând vulnerabiliatea barierei epiteliale. Thimerosal-ul este cel mai periculos dintre toţi conservanţii având un efect nociv asupra celulelor stem limbice şi putând induce o formă gravă de epiteliopatie corneană cronică.

Spre deosebire de reacţile de sensibilizare, reacţiile toxice sunt dependente de doză, existâd un efect cumulative în timp. Clorura de benzalkoniu, conservant foarte larg răspândit în randul preparatelor oftalmologice topice, poate deveni extrem de toxică dacă este reţinută în LC purtată în timpul tratamentului oftalmologic.

În general, toate preparatele topice conţin un conservant care, în timp, poate avea efecte toxice asupra epiteliului cornean.

De aceea, tratamentul topic al infecţiilor oftalmologice se va face pe o perioadă relativ scurtă şi cu numărul minim de medicamente care să asigure efectul terapeutic dorit. (Koetting RA, 1991)

Conjunctivita giganto-papilară prezintă caracteristici ale unei reacţii mediate imun şi este mai des întâlnită la purtătorii de LC moi decât la cele dure.

Scanned with OKEN Scanner

Etiopatogenia reacţiei alergice conjunctivale este legată de substanţele străine depuse pe lentilă, stresul mecanic asupra conjunctivei, cât şi de materialul din care este confecţionată lentila. (Holden BA et al., 1996) S-a constat apariţia acestei reacţii şi în cazul protezelor oculare sau a firelor de sutură care acţionează cronic ca un abraziv asupra conjunctivei. (Adamis AP et al., 1994)

Hipersecreţia de mucus crează pe suprafaţa anterioară a LC un film gros, care creşte şi mai mult forţa de frecare cu conjunctiva, în timpul clipitului.

Intoleranţa la LC se manifestă prin înţepături, usturimi şi o cantitate excesivă de mucus ce însoţeşte hipertrofia papilară a conjunctivei palpebrale superioare. Se recomandă utilizarea LC dure curăţate enzimatic, sau renunţarea temporară la LC şi administrarea topică de antihistaminice şi stabilizatori ai membranei mastocitare.(Stein HA et al., 1997) (Wilson FM, 1992)

Incidenţa ulcerelor corneene este mai mare la purtătorii de LC moi decât la cei ce poartă LC dure, riscul dezvoltării acestora crescând de 10-20 de ori dacă acestea sunt purtate în timpul nopţii. Vulnerabiliatea crescută a corneii la aceşti purtători se explică prin hipoxia din timpul nopţii, reducerea secreţiei lacrimale de până la 20 de ori şi stagnarea filmului lacrimal în spatele lentilei, modificare care interferă cu mecanismele inflamatorii protective normale ale ochiului. Disfuncţia suprafeţei oculare reprezintă, deasemenea, un factor de risc (un film lacrimal instabil). (Koetting RA, 1991) (Suchecki JK, 1996)Purtarea îndelungată a LC moi a fost asociată cu o incidenţă crescută a infiltratelor corneene periferice (sterile sau bacteriene), precum şi cu sindromul de ochi roşu al purtătorilor de LC (CLARE syndrome). Acestea se datorează toxinelor eliberate de coloniile de bacterii Gram negative ce populează lentilele contaminate sau se găsesc în suspensie în casetele de păstrare ale acestora. (Adamis AP et al., 1994) (Holden BA et al., 1996)

LC moi pot constitui, deasemenea, vector pentru ubiqvitara Acanthamoeba, care dacă infectează cornea poate cauza o keratită devastatoare. De aceea, lentilele nu vor fi niciodată aplicate folosind apa nesterilă din diverse surse, nici chiar apa potabilă. (Suchecki JK, 1996) (Huttman G., 1994)

4. Concluzii

În concluzie, purtătorii de LC moi trebuie să fie buni cunoscători ai avantajelor şi dezvantajelor pe care acestea le oferă, să se prezinte la controlul oftalmologic cu regularitate, să respecte cu strictețe indicaţiile medicului şi ale producatorului LC şi, mai ales, trebuie să recunoască din timp apariţia unor posibile probleme legate de portul acestora.

Scanned with OKEN Scanner

Bibliografie selectivă

1.Adamis A.P., Schein O.D.: Chlamydia and Achantamoeba infections of the eye în: Albert D.M., Jakobiec F.A.: *Principles and Practice of Ophtalmology*, vol.1, Philadelphia: Saunders, 1994.
2.Farris R.L.: Contact lenses, în: Vrabes M.P. Florakis G.J.: *Ophtalmic Essentials*, Ed. Backwell Scientific Publications, Oxford-London-Edinburgh-Melbourne-Paris-Berlin-Vienna, 1992.
3.Holden BA, La Hood D, Grant T: Gram negative bacteria can induce contact lens related acute red eye (CLARE) responses, *CLAO J.*, 1996.
4.Huttmann G: *Breviar de Adaptare a Lentilelor de Contact Sferice Moi*, Bucureşti, 1994
5.Koetting R.A.: Contact Lenses, în Podos S.M., Yanoff M.: *Textbook of Ophtalmology*, Ed. Gower Medical Publishing, New York-London, 1991
6.Laibson PR, Cohen Ej., Rajpal R.K. Conrad Berens Lecture: Corneal ulcers related to contact lenses, *CLAO J.*, 1993
7.Stein H.A., Freeman M.I., Stein R.M., Maund L.D.: *Contact Lenses, Fundamentals and Clinical Use*, Ed. Slack Incorporated, New Jersey, 1997
8.Suchecki JK, Ehlers WH, Donshik PC: Peripheral corneal infiltrates associated with contact lens wear, *CLAO J.*, 1996
9.Wilson F.M.: *Optics Refraction and Contact Lenses*, American Academy of Ophtalmology, San Francisco, 1992

Scanned with OKEN Scanner

EFECTELE ADVERSE ALE CORTICOTERAPIEI CRONICE LA NIVELUL SISTEMULUI NERVOS CENTRAL ŞI LA NIVELUL SISTEMULUI MUSCULAR

Cristina Prisăcaru, Constantin-Daniel Puşcaşu, Dr. Liliana Tarţău
UMF Gr.T.Popa Iaşi
Disciplina de Farmacologie-Algeziologie, Iaşi, România

Abstract: Corticosteroids are molecules physiologically secreted by the adrenal gland. Science has maneged to artificialy sintesize them and later on in treating different diseases. The reason corticosteroids are efficient in amelioreting or even curing certain disorders is their immunosupressing effect. Used for a limited period of time they have extremely positive results; Short-term use of corticosteroids usually does not result in adverse reactions. Long term use, on the other hand, can be harmful in many ways. Cronic use of coticosteroids is followed by numerous side effects such as addiction, osteoporosis, diabetes, high blood pressure, obesity, sodium retention, edema, hypokalemia, iatrogenic Cushing syndrome. They can affect the nervos sistem leading to psychological problems such as depression, mood swings, insomnia. They also can affect the muscular sistem leading to muscle weakness, cortisonic myopathy. All of these are strong reasons to consider twice before prescribing corticosteroids for cronic use. **Keywords:** corticosteroids, side effects, central nervous system.

Rezumat: Corticosteroizii sunt molecule secretate fiziologic de glanda corticosuprarenală. Ştiinţa a reuşit să sintetizeze artificial aceste molecule şi, mai târziu, să le utilizeze în tratarea diferitelor boli. Motivul pentru care corticoizii sunt eficienţi în ameliorarea sau chiar tratarea diferitelor boli este efectul lor imunosupresor. Folosiţi pentru o perioadă limitata de timp, ei au efecte pozitive. Folosirea pentru o perioadă mai îndelungată, pe de altă parte, poate avea efecte negative numeroase. Folosirea cronică a corticosteroizilor este urmată de numeroase efecte secundare cum ar fi dependenţă, osteoporoza, diabetul, hipertensiunea arterială, obezitatea, retenţia sodată, edemul, hipokaliemia, sindromul Cushing iatrogen. Pot afecta sistemul nervos ducând la probleme psihologice cum ar fi depresia, schimbări de dispoziţie, insomnii. Pot, de asemenea, afecta sistemul muscular ducând la oboseală musculară sau la miopatie cortizonică. Toate acestea sunt motive puternice pentru a ne gândi de două ori înainte să prescriem corticoizii pentru uz cronic. **Cuvinte cheie**: corticosteroizi, efecte adverse, sistem nervos central.

Scanned with OKEN Scanner

Scurt istoric

Corticosteroizii au fost introduşi pe piaţă în anii '50 o dată cu descoperirea efectelor lor de către Tadeus Reichstein, Edward Calvin Kendall şi Philip Showalter Hench care au fost răsplătiţi cu premiul Nobel pentru Medicină pentru această descoperire. Însă prepararea lor era foarte costisitoare fiind obţinută la acea vreme din glande corticosuprarenale de bovine. Percy Lavon Julian, un cercetător american a descoperit apoi o metodă ieftină de preparare din boabe de soia iar acesta a fost pasul decisiv pentru fabricarea în serie a medicamentelor pe bază de corticosteroizi.

Definiţie

Corticosteroizii sunt o clasă de steroizi umani care sunt produşi în cortexul glandelor corticosuprarenale. Ei sunt implicaţi în răspunsul la stress, răspunsul imun şi reglarea inflamaţiei, metabolismul carbohidraţilor, catabolismul proteinelor, nivelul electroliţilor în sânge şi în comportament.

Glucocorticoizii sunt hormoni corticosuprarenalieni sau analogi sintetici, care folosiţi ca medicament, în doze superioare celor fiziologice, produc efecte farmacodinamice importante însoţite de exagerarea efectelor metabolice.

Sinteza

Hormoni naturali sunt *corticosteronul* ($C_{21}H_{30}O_4$), *cortisonul* ($C_{21}H_{28}O_5$, 17-hidroxi-11-dehidrocorticosteron) şi *aldosteronul*. Corticosteroizii sunt sintetizaţi din colesterol în cortexul glandelor corticosuprarenale.

Indicaţii

1.Boli reumatice,
2.Boli de colagen (boli imune),
3.Cardita reumatismală acută;
4.Boli dermatologice,
5.Stări alergice,
6.Afecţiuni oftalmologice,
7.Afecţiuni gastrointestinale,
8.Boli respiratorii,
9.Tratament imunosupresiv: Transplant de organ,
10.Boli oncologice: Pentru tratamentul paleativ,
11.Tratament în stări de şoc,
12.Boli endocrinologice,
13.Altele.

Scanned with OKEN Scanner

14.La nivelul Sistemului nervos, corticoizii sunt folosiți pentru:
- Edem cerebral determinat de tumori - primare sau metastatice şi/sau asociat cu terapia chirurgicală, iradiere sau determinate de traumatism cranian;
- Episoade acute din scleroza multiplă;
- Traumatism acut de măduvă. Tratamentul trebuie început în 8 ore de la traumatism.
- Meningita tuberculoasă cu blocaj subarahnoidian, când se folosesc simultan şi antituberculoase adecvate.
- Trichineloza cu afectare neurologică sau miocardică.

Reacții adverse

Deşi utilitatea corticosteroizilor pare să nu aibă limite, corticoterapia cronică duce la apariția unor numeroase reacții adverse. Acest lucru ar trebui să ne facă să punem în balanță beneficiile şi dezavantajele acestui tip de tratament.

Reacțiile adverse pot fi:

1. După durata corticoterapiei complicațiile pot să apară:

a) Precoce: Euforie, Insomnie, Creşte apetitul,
b) După tratamente susținute şi intense: Supresie hipotalamo-hipofizo-suprarenaliană; miopatie; osteonecroză; predispoziție la infecții; întârzierea cicatrizării.
c) Tardive: Osteoporoză; ateroscleroză; atrofie cutanată; cataractă; ficat gras; întârzierea creşterii la copii;
d) Rare: Pancreatită; glaucom; psihoză; pseudotumor cerebri.

2. După organele sau sistemele care sunt afectate:

a)Tulburări ale metabolismului hidroelectrolitci, glucidic, lipidic şi proteic;
b)Tulburări cardio-vasculare;
c)Osoase şi articulare;
d)Gastrointestinale;
e)Dermatologice;
f) Neurologice;
g)Endocrine;
h)Scăderea toleranței la carbohidrați;
i) Oftalmice;
j) Metabolice;
k)Altele.
l) Musculoscheletale.

Scanned with OKEN Scanner

Afectarea musculoscheletală se caracterizează prin:
- slăbiciune musculară,
- miopatie corticosteroidică,
- scăderea masei musculare;
- agravarea simptomelor miastenice în miastenia gravis;
- oboseală musculară la muşchii proximali (şolduri, umeri).

Miopatia musculară este unul din principalele efecte secundare ale corticosteroizilor administraţi pe cale sistemică şi include muşchii respiratori, dar şi muşchii periferici. După tratament prelungit cu doze moderate de corticosteroizi fluoruraţi sau nonfluoruraţi, poate să apară miopatia cronică. La pacienţi, aceasta miopatie este caracterizată de oboseală musculară gradată a muşchilor membrelor şi creştere bruscă a excreţiei creatininei urinare în urina din 24 de ore. Această miopatie este asociată cu atrofia generalizată a fibrelor muşchiului cvadriceps în care există schimbări legate de miopatia.

De vreme ce aceste schimbări au fost observate de asemenea la animalele de laborator, s-a concluzionat că tratamentul cu corticosteroizi este responsabil pentru ele. După încetarea tratamentului, recuperarea musculară este posibilă, dar pot să existe şi retracţii musculare definitive.

Severitatea miopatiei steroid indusă pare să depindă de tipul steroidului folosit, de durata tratamentului, de doza folosită şi regimul de tratament. Miopatia este mai severă atunci când dozele cresc brusc sau scad brusc spre deosebire de atunci când se foloseşte o doază continuă. În tratamentul pe termen scurt cu corticosteroizi, dar în doze foarte mari, aşa cum se folosesc în status asmaticus, miopatia acută se poate dezvolta şi se caracterizează prin necroza generalizată a fibrelor musculare şi rabdomioliză. Având în vedere că astfel de necroză nu s-a observat la animalele de laborator, se crede că necroza poate rezulta din efectul corticosteroizilor combinat cu alţi agenţi ca aminoglicozidele sau miorelaxantele.

m)Neurologice: convulsii; creşterea presiunii intracraniene cu edem papilar (pseudotumor cerebri) de obicei după tratament, vertij, cefalee, polinevrite.

n)Psihiatrice: euforie, schimbări de dispoziţie; depresii severe până la manifestări psihotice clare; schimbări de personalitate; insomnie, anxietate.

Euforia este explicată de stimularea SNC cu senzaţie de bine resimţită de bolnavi pe parcursul tratamentului, dar şi cu riscul declanşării unor episoade psihotice acute la bolnavii cu tulburări psihotice în antecedente.

Fiind implicaţi în răspunsul la stress, excesul de cortizon poate duce la anxietate.

Corticoizii sunt implicati in comportament, deci un exces de cortizon duce la schimbari de dispozitie si de personalitate.

Scanned with OKEN Scanner

Secreţia de glucocorticoizi are un ritm circadian, înregistrându-se un maxim al concentraţiei plasmatice de cortizol dimineata, între 6-8 (10-15dl) şi un al doilea, mai redus, seara, în jurul orei 18. Secreţia nocturnă este redusă.

Astfel, administrarea de corticoizi seara, duce la apariţia insomniilor.

Depresiile severe pot avea mai multe cauze. În primul rând datorită faptului că o corticoterapie cronică trebuie administrată în boli grave, de cele mai multe ori incurabile. Astfel, depresia are drept cauză ideea bolii incurabile şi a tratamentului zilnic, pentru toată viaţa. În al doilea rând pentru că după o anumită perioadă de timp, pacienţii cu corticoterapie prezintă anumite modificări ale aspectului fizic: creştere în greutate, dispunerea ţesutului adipos la nivelul centurii scapulare - aspect de portocală pe două bețe-, retenţie hidrosalină, apariţia vergeturilor. Aceste modificări, mai ales la femei, pot duce la apariţia depresiilor. În plus, retenţia hidrosalină impune un regim hiposodat pe toată perioada tratamentului. Iar dacă tratamentul durează toată viaţa şi acesta este un motiv de inconfort psihic.

Alte posibile complicaţii în folosirea corticosteroizilor este efectul de rebound care este un răspuns exagerat la scoaterea medicamentului din terapie. Efectul de rebound se manifestă prin febră, dureri musculare, dureri articulare, făcând dificilă diferenţierea între simptomele rebound-ului şi boala însăşi.

Corticosteroizii rebuie reduşi gradual pentru a permite glandei suprarenale să producă propriul cortizol. La întreruperea bruscă a tratamentului pot apărea fenomene de insuficienţă suprarenală. De obicei aceste reacţii pot dispărea sau diminuă prin reducerea dozei. Această măsură este de preferat în locul întreruperii tratamentului. Criza Adisson se manifestă prin ameţeli, hipotensiune ortostatică, colaps vascular.

În cazul în care corticosteroizii au fost luaţi în doze scăzute pentru o lungă perioadă de timp, scăderea graduală poate dura luni sau chiar ani. Uneori scăderea dozelor se face miligram cu miligram. Doza optimă este de 0,15 mg/kg/zi (aproximativ 10 mg/ zi pentru un pacient adult de 70 kg) de prednison cu o perioadă optimă de 3 luni pentru iniţierea tratamentului.

Când corticosteroizii au fost luaţi pentru o scurtă perioadă de timp, scăderea dozelor se face mult mai rapid.

Combaterea efectelor secundare

Miopatia cortizonică poate fi prevenită printr-o alimentaţie bogată în proteine şi activitate fizică regulată.

Tulburările de somn pot fi evitate prin administrarea în priză unică matinală sau cel puţin nu mai târziu de ora 16.

Problemele psihice. Familia şi prietenii trebuie să cunoască reacţiile adverse ale corticoterapiei. Ei trebuie să ştie că acest tip de medicaţie cauzează schimbări de dispoziţie sau iritabilitate.

Scanned with OKEN Scanner

Tulburările psihice grave (tendința maniaco-depresivă, agravarea unei psihoze) sunt rare şi reversibile. Dacă apar, necesită reducerea sau întreruperea corticoterapiei, eventual antipsihotice. Preexistența unei stări psihotice necontrolate terapeutic contraindică corticoterapia.

Criza adrenală sau *efectul de rebound* pot să fie eliminate prin reducerea graduală a corticosteroizilor cu multă răbdare.

Interacțiuni medicamentoase

Inductorii enzimatici (barbiturați, carbamazepin, fenitoin şi rifampicin, etc) duc la reducerea efectelor corticoizilor.

Corticosteroizii pot interacționa cu următoarele medicamente:

- Carbamazepina
- Fenitoin
- Fenobarbital,
- Primidona,

Există anumite precauții speciale în legătură cu efectele adverse la nivelul sistemului nervos central şi musculoscheletal. Corticosteroizii trebuie administrați cu prudență în:

- Epilepsie;
- Miastenia gravis;
- Miopatie steroidiana în antecedente;
- Psihoze;

Bibliografie selectivă

1. Tarțău L., *New Insights in Pharmacology and Algesiology*, Editura Dan, 2008, pag 186-190;
2. Mungiu O.C., Irina M. Jaba, Dunarea G.Ionescu, *Compendiu de Farmacologie*; Editura Dan, 2003;
3. Mungiu O.C., Liliana Tarțău, Irina M. Jaba, *Prescripția Medicală*, Editura Dan, Iaşi, 2004;
4. Florica B., Ostin C. Mungiu, *Farmacoterapia Poliartritei Reumatoide*, Editura Dan, Iaşi, 2003; pag 117-128;
5. Covic A., Maria Covic, Liviu Segall, Paul Gusbeth Tatomir, *Manual de Nefrologie*, Editura Polirom, 2007; pag 406-411; 415-420;
6. Laurence D.R, Bennet P.N. *Clinical Pharmacology*, 7th Churchill Livingstone. Edimburg 1992; 9: pag 112-115.
7. Cristea A. *Farmacologie generală*. Editura Didactică şi Pedagogică, Bucureşti 1998; 5: pag 83-84.
8. Cuparencu B, Tica I, Safta L et al. *Farmacologie pentru medici*, vol II. Editura Dacia, Cluj-Napoca 1978; 9:xpag 57-60.

Scanned with OKEN Scanner

9. Dobrescu D. *Farmacoterapie practică*. Editura medicală, Bucureşti 1989; pag 56-57.
10. Stroescu V., *Bazele farmacologice ale practicii medicale*, Editura Medicală, ediția a VII-a, Bucureşti 2001, pag 669-671; 753-772.
11. Revista medico-chirurgicală a societății de medici şi naturalişti din Iaşi, ianuarie-martie 2005, vol 109, Efectele corticoterapiei inhalatorii asupra densitații osoase la copii cu astm bronsic, pag 29-36
12. Corciovei Constantinescu J., Farmacologie pentru studenții facultății de medicină generală şi dentară. Editura InfoMedica, Bucureşti 2000; 3: pag86-93.
13. Plauchithiu MV, *Transparent de Farmacologie şi Toxicologie*, Vasile Goldiş University Press, Arad 1999; pag 173-179.
14. Popa B. Green, *Manualul de Terapeutică Medicală*, Washinton, Ediția 31, Editura Medicală, Bucureşti 2006;
15. Mims- *Handbook of Pain Management*, august 2002, pag 75-79;
16. Petrescu Z., *Dermatologie*, Editura Junimea, 2003, pag 125-134;
17. Gherasim L., *Medicină internă*, Editura Medicală, Cluj, 2000, pag 681-705;
18. Dumitru J., C. Diaconu, Oana Andreia Coman, Vasile Benea, *Tratat de terapeutică dermato-venerologică*, Editura Viața Medicală Românească, Bucureşti, pag 405-416, 56-58;

Scanned with OKEN Scanner

MEDICAMENTELE ŞI SARCINA

Tudor Calistru, Alexandru Iovoaia, Dr. Liliana Tarţău
UMF Gr.T.Popa Iaşi
Disciplina de Farmacologie-Algeziologie, Iaşi, România

Abstract: Aim: Theoretical research of the literature data regarding teratogenetic factors and the relatioship between drugs and pregnancy. The term of teratogenetic drug refers to the final action of any agent that causes a structural abnormality following fetal exposure during pregnancy. Sthe relatioship eldom, if ever, have teratogens been identified following designed epidemiologic studies. Usually an increased prevalence of a particular birth defect leads to the discovery of a teratogenic agent. A teratogen is an agent that can disturb the development of the embryo or fetus. Teratogens halt the pregnancy or produce a congenital malformation (a birth defect). Classes of teratogens include radiation, maternal infections, chemicals, and drugs.
Keyword: pregnancy, drugs, teratogenesis.

Rezumat: Scop: Cercetarea teoretică a datelor referitoare la factorii teratogenetici şi relaţia între medicamente şi sarcină. Termenul de medicament teratogenetic se referă la orice substanţe, agenţi sau procese care determină malformaţii ale fătului în viaţa intrauterină. Cele mai cunoscute teratogene sunt unele medicamente, alcoolul, unele infecţii şi, de asemenea, radiaţiile Roentgen sau alte radiaţii ionizante. Teratologia reprezintă parte a embriologiei care se ocupă cu studiul apariţiei malformaţiilor congenitale şi a cauzelor care le determină. Un teratogen este un agent care poate determina perturbarea dezvoltării embrionului sau fătului. Teratogenii pot conduce la întreruperea sarcinii sau pot cauza malformaţii congenitale. Dintre agenţii teratogeni fac parte: radiaţiile, infecţiile materne, substanţele chimice şi unele medicamente. **Cuvinte cheie:** sarcină, medicamente, teratogeneză.

Date generale: Teratogeneza reprezintă procesul care conduce la malformaţiile fătului, proces cauzat de teratogeni. Mecanismele teratogenezei pot fi încadrate în două mari categorii bazate pe etiologia malformaţiilor congenitale cauzate :

a) erori în programarea genetică bazată pe devierea genotipului embrionar sau probabilitatea scazută pentru eroare vizând un genotip normal;
b) agenţi sau factori ce interacţionează cu embrionul în timpul dezvoltării acestuia. (Beckman DA et al., 1984) (Gunderson S et al., 1990)

Scanned with OKEN Scanner

Un teratogen este un agent care poate determina perturbarea dezvoltării embrionului sau fătului.

Teratogenii pot conduce la întreruperea sarcinii sau pot cauza malformații congenitale. Dintre agenții teratogeni fac parte: radiațiile, infecțiile materne, substanțele chimice şi unele medicamente. (Rubin P., 1990)

Agenții (factorii), care pot produce anomalii în cursul dezvoltării prenatale, sunt:

- carența unor factori de nutriție (de ex: vitamine);
- radiațiile ionizante;
- unele virusuri (de ex, virusul rubeolei);
- agenții chimici (teratogeni chimici). (Koren G et al., 1989) (Mamopoulos M., 1996)

În majoritatea cazurilor, anomaliile congenitale produse nu se transmit ereditar, celulele germinale fiind numai rareori lezate. Deoarece dezvoltarea embrionară se face pe baza unui program complicat, în care fiecare etapă presupune realizarea integrală a etapei precedente, iar dezvoltarea în paralel a multiple țesuturi şi organe presupune respectarea corelațiilor înscrise în programul genetic, simple întârzieri, chiar de scurtă durată, determinate în dezvoltarea unei structuri anatomice de către un teratogen chimic, produc o defazare ce nu mai poate fi recuperată şi copilul se naşte cu anomalie congenitală. (Gunderson S et al., 1990) (Seaver LH et al., 1992)

De asemenea, un factor important este reprezentat de timpul de expunere, unele stadii embrionare ale fătului fiind mai vulnerabile decat altele. In acest sens, primul trimestru de sarcină, stadiul embrionar, este considerat ca fiind mult mai vulnerabil decat stadiul fetal reprezentat de trimestrul al doilea şi al treilea al sarcinii. (Koren G et al., 1989)

Un studiu arată că perioada critică de expunere este reprezentată de stadiul de organogeneza (formarea organelor), între a 35-a şi a 48-a zi de la ultima menstruație. Timpul de expunere la teratogeni poate cauza: lipsa auzului (zilele 35-37), lipsa membrelor superioare (zilele 39-41), lipsa uterului (zilele 41-43), lipsa tibiei (zilele 45-47). (Ambartsumyan G et al., 2008)

Interesează în primul rând substanțele ce acționează asupra produsului de concepție, la doze ce nu alterează funcționarea placentei şi nu produc efecte toxice la mamă. (Rubin P., 1990)

Diferențele de specie impun prudență în extrapolarea rezultatelor de la animal la om. Sensibilitatea la un teratogen, în cadrul unei specii, variază şi este genetic determinată.

Malformațiile congenitale se definesc ca defecte morfologice prezente la naştere. (Hardman JG et al., 1996)

Scanned with OKEN Scanner

Ele pot fi vizibile la exterior, pot fi la nivelul unor organe interne sau pot fi microscopice. Factorii care le pot determina (care cuprind şi unele medicamente) se numesc factori dismorfogeni.

Denumirea de agent teratogen se foloseşte numai pentru acei agenţi chimici care produc defecte anatomice majore, cum ar fi: deschizături palatale, focomielie, anencefalie, etc. (Ambartsumyan G et al., 2008)

Factorii care produc defecte minore structurale sau funcţionale sunt denumiţi ca agenţi dismorfogeni. (Mamapoulos M, 1996) (Leaver LH et al., 1992)

Agenţii dismorfogeni/ teratogeni chimici sunt reprezentaţi de:

- citostatice;
- hormonii sexuali (androgeni, estrogeni, progesteron);
- Talidomida, Debendox, Barbiturice;
- Fenitoina;
- Vitamina D (în exces);
- Alcoolul (alcoolismul cronic);
- Vitamina A (în exces);
- Nicotina. (Gunderson S et al., 1990) (Hardman JG et al., 1996) (Rubin P., 1990)

La aceste medicamente, unii autori adaugă: Acidul acetilsalicilic, preparatele de fier, anestezicele generale inhalatorii, glucocorticosteroizii, mineralocorticosteroizii, tetraciclinele, derivaţii de sulfoniluree, cotrimoxazol, agenţii antitiroidieni. (Koren G et al., 1989) (Nakhai-Pour HR et al., 2008) (Nebeker JR et al., 2004)

Consumul substanţelor contraceptive în timpul primelor săptămâni de sarcină poate avea un efect teratogen. (Briggs G et al., 1994) (Koren G et al., 1989)

Agenţii teratogeni includ şi agenţi infectioşi (virusul rubeolei, cytomegalovirus, virusul varicelei, al herpesului, oxoplasma, sifilis), agenţi fizici (agenţi ionizanţi, hipertermia), factori ce privesc starea de sănătate a mamei (diabetul), agenţi chimici (compuşi organici ai mercurului, ierbicide, solvenţi industriali), medicamente. (Rubin P, 19990) (Gunderson S et al., 1990)

Factorii consideraţi teratogeni au sporit ca număr şi importanţă odată cu trecerea timpului, acest fapt fiind cauzat de apariţia mai multor substanţe chimice sintetice.

Diferenţele de specie impun prudenţă în extrapolarea rezultatelor de la animal la om. Sensibilitatea la un teratogen, în cadrul unei specii, variază şi este genetic determinată.

Scanned with OKEN Scanner

Alte substanțe cu efect potențial teratogenic

Cantitatea de vitamina A tinde să scadă în organism în timpul sarcinii, apoi începe să crească în săptămânile 13-16, depășind concentrația normală în săptămâna 37 de sarcină. Există 3 forme ale vitaminei A: retinol, retinal şi acid retinoic.

O concentrație normală a vitaminei A este absolut necesară pentru dezvoltarea embrionară, însă un surplus poate avea un efect negativ asupra sistemului nervos central. Este indicat ca, în timpul sarcinii, să se limiteze aportul de vitamina A la aproximativ 700 micrograme/zi pentru evitarea efectului teratogen. (Rothman KJ et al., 1995)

Un rol mai puțin cunoscut al vitaminei A e influența asupra dezvoltării rinichiului. Deficiența de retinol în timpul dezvoltării fetale şi mutațiile la nivelul genei RET, care codează o enzimă numită receptor tirozin-kinază, sunt asociate cu malformațile rinichilor la şoareci şi oameni. Se pare ca vitamina A direcționează dezvoltarea rinichiului prin activarea genei RET. (Mendelsohn C et al., 1996)

Pe de altă parte, s-a demonstrat faptul că, dozele mari de vitamina A cauzează malformații la animale de laborator. Îngrijorarea privind potențialul teratogen al retinolului la oameni, au fost subliniate de efectele analogului vitaminei A, isotrotinoin. Cele două substanțe se pare că influențează mecanismele ce implică celulele crestei neurale. (Rothman KJ et al., 1995)

Cercetări experimentale au pus în evidență faptul că expunerea la această substanță în primul semestru de sarcină poate determina malformații într-o proporție de 20% din cazuri . Expunerea la doze de 8000-10000U.I./zi nu implică în general malformații. (O'Donnell J, 2004)

Se admite faptul că vitamina A e teratogenă consumată in cantități mari. Din această cauză se recomandă femeilor însărcinate să nu primească mai mult de 8000U.I./zi de vitamină A. (O'Donnell J, 2004)

Consumul prenatal de alcool poate avea efecte adverse grave şi permanente asupra copiilor.

Amploarea şi gravitatea depinde de mai mulți factori, cum ar fi cantitatea de alcool consumată de gravidă şi cât de des şi la ce punct în timpul sarcinii ea a băut.

Cel mai grav este rezultatul sindromului alcoolic fetal (FAS), diagnostic ce se bazează pe trei criterii:

a) se manifestă prin deficit de creştere globală, înălțime mică şi cap de dimensiuni mici (de exemplu: microcefalie); (Archibald SL et al., 2001)
b) tulburări ale sistemului nervos central;
c) un model distinctiv de caracteristici faciale anormale. (Mattson SN et al., 1996) (Streissguth AP et al., 2000) (

Scanned with OKEN Scanner

Un efecte teratogen discutat ar fi şi acela produs de nicotină, la mama dependentă de tutun în perioada sarcinii. (Vaglenova J et al., 2004) (Ambartsumyan G et al., 2008)

Embriotoxicitatea

Acţiunea toxică asupra produsului de concepţie în viaţa intrauterină se poate datora unor numeroşi compuşi, dar in special derivaţilor organici ai metalelor grele, cadmiu, pesticide. Acestea au de asemenea efecte teratogene sau la distanţă, cu apariţia de neoplazii. (Gunderson S et al., 1990)

Manifestările organotoxice sunt determinate de contaminanţi alimentari în special, dar şi de utilizarea incorectă, de supradozajul aditivilor.

Factorii implicaţi şi principalele afectări organice sunt reprezentate de următoarele leziuni:

- hepatice: aromatizanti, pesticide, plumb;
- renale: vanadiu, cadmiu;
- osoase: plumb, mercur, pesticide;
- tiroidiene: derivaţi de tiouree;
- hematologice: pesticide, nitriţi, peroxizi;
- gastro-intestinale: substanţe conservante, acid salicilic, benzoic, sulfuros. (Mota M., 2005) (Mamapoulos M et al., 1994) (Ambartsumyan G et al., 2008)

Bibliografie selectivă:

1. Ambartsumyan G, A.T. Clark, *Human Molecular Genetics*, 2008, 17(R1):R10-R15.
2. Archibald, S.L.; Fennema-Notestine, C.; Gamst, A.; Riley, E.P.; Mattson S.N.; Jernigan T.L.: Brain dysmorphology in individuals with severe prenatal alcohol exposure. *Developmental Medicine & Child Neurology* 43: 148-154, 2001.
3. Batourina E, Choi C, Paragas N, Bello N, Hensle T, Costantini FD, Schuchardt A, Bacallao RL, Mendelsohn CL. Distal ureter morphogenesis depends on epithelial cell remodeling mediated by vitamin A and Ret. Nat Genet. 2002 Sep;32(1):109-15. Erratum in: Nat Genet 2002 Oct;32(2):331.
4. Beckman DA, R.L. Brent, Mechanisms of Teratogenesis, *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 1984, Vol. 24: 483-500
5. Briggs G, Freeman R, Yaffe S, *Drugs in Pregnancy and Lactation.*, 1994, Williams & Wilkins.
6. Goodlett CR, Horn KH, Zhou FC, Gunderson S et al., Critical Review of Articles Regarding Pregnancy Exposures in Popular Magazines. *Teratology*, 1990, 42:469-472.

Scanned with OKEN Scanner

7. Koren G, Bologa M, Long D, Feldman Y, Shear NH, Perception of teratogenic risk by pregnant women exposed to drugs and chemicals during the first trimester. *Amer. Obstet. and Gynecol.*, 1989, 160:1190-1193.
8. Koren G. (ed.), Maternal-Fetal Toxicology: *A Clinician's Guide*. New York, Marcel Dekker. Inc, 1994.
9. Mamopoulos M., Farmakidis G (eds), *Embryo Maternal Medicine*, 1996, Thessaloniki, University Studio Press, 22-29.
10. Mattson SN, Riley EP. Brain anomalies in fetal alcohol syndrome. In: Abel EL, Ed. Fetal Alcohol Syndrome: From mechanism to prevention. Boca Raton: CRC Press, pp51–68, 1996.
11. Mendelsohn, C., Batourina, K., Fung, S., Gilbert, T. and Dodd, J. Stromal cells mediate retinoid-dependent functions essential for renal development. 1999. Development 126, 1139-1148.
12. Mota M., *Alimentația omului sănătos şi bolnav*, Ed. Academiei, 2005.
13. Nakhai-Pour HR, A. Berard, Major malformations after first trimester exposure to aspirin and NSAIDs, *Expert Review of Clinical Pharmacology, 2008,* 1(5):605-616.
14. Nebeker JR, Barach P, Samore MH, Clarifying adverse drug events: a clinician's guide to terminology, documentation, and reporting. *Ann. Intern. Med.*, 2004, 140 (10): 795–801.
15. O'Donnell J. Polar Hysteria: An Expression of Hypervitaminosis A. *Am J Ther.* 2004; 11:507-516.
16. O'Rahilly R., Fabiola Müller (2001). Human embryology & teratology. New York: Wiley-Liss.
17. Rothman KJ, Moore LL., Singer MR, Nguyen SUA, Mannino S., Milunsky A., Vitamina A: teratogenic effects, *The New England Journal of Medicine*, 1995, 333 (21): 1369-73.
18. Rubin P., Prescribing in Pregnancy. *The Practitioner*, 1990, 234: 556-560.
19. Seaver L H, Hoyme E., Teratology in pediatric practice. *Pediat. Clin. of N. Amer.*, 1992, 39:111-134.
20. Streissguth AP, O'Malley K. Neuropsychiatric implications and long-term consequences of fetal alcohol spectrum disorders. *Semin. Clin. Neuropsychiatry*, 5:177–190, 2000.
21. Vaglenova J, Birru S, Pandiella NM, Breese CR, "An assessment of the long-term developmental and behavioral teratogenicity of prenatal nicotine exposure". Behav. Brain Res. 2004, 150 (1-2): 159–70.

Scanned with OKEN Scanner

TOLERANȚA LOCALĂ A MEDICAMENTELOR

Alexandru Iovoaia, Tudor Calistru, Dr. Liliana Tarțău
UMF Gr.T.Popa Iaşi
Disciplina de Farmacologie-Algeziologie, Iaşi, România

Abstract: Aim: Theoretical presentation of the side effects that can occur in local drug administration. Drugs can be administrated in many forms, depending on their composition, of their local tolerance and the desired effect. The local intolerance of a drug can lead to cutanate pettishness, to ocular pettishness or to the pettishness of the mucous membrane (bucal, rectal, vaginal, nasal). Except the incidents that occur after local drug administration, there are many drugs administered systemicaly that can have a negative local effect. Many injectable solutions produce pettishness and, some, just necroses to the place of injection. Also, big doses of Penicilin, can challenge important necroses and sterile abscess. The big doses of Penicilin must be administrated through perfusions. The oral administration of some drugs can cause second effects in the gastric and intestinal level (for example aspirin can cause gastric and intestinal bloodloss). **Keywords:** local tolerances, drugs, tromboflebitis, necrosis.

Rezumat: Scop: Prezentarea teoretică a efectelor adverse ce pot apare în condițiile administrării locale a medicamentelor. Medicamentele se pot administra în diverse moduri , în funcție de compoziția lor, de toleranța locală a lor şi de efectul terapeutic dorit. Acțiunea locală a unor medicamente poate duce la iritarea cutanată, iritarea oculară sau iritarea mucoasei (bucale, nazale, rectale, vaginale). În afara accidentelor, care apar în cazul terapiei locale, numeroase medicamente, destinate utilizării sistemice, pot provoca leziuni locale. Foarte multe soluții injectabile produc reacții inflamatorii şi, unele, chiar necroze la locul de injectare. La fel se comportă antibioticele, mai ales dozele foarte mari de Penicilină, care pot provoca necroze importante şi abcese sterile. Dozele mari de Penicilină trebuie administrate prin perfuzie. Administrarea orală a unor medicamente poate determina efecte secundare la nivel gastric sau intestinal (de exemplu, aspirina poate determina sângerări gastrice şi intestinale). **Cuvinte cheie:** toleranță locală, necroză, medicamente, tromboflebită, necroză.

1. Date generale

Reacțiile adverse medicamentoase reprezintă o cauză semnificativă de morbiditate şi chiar mortalitate şi au la bază mecanisme patogenice diferite (imune şi nonimune), de aceea, pentru a trata cât mai eficient

Scanned with OKEN Scanner

pacienții şi pentru a evita greşeli terapeutice sau privarea pacientului de un tratament necesar, este important ca reacția adversă să fie încadrată corect conform mecanismului patogenic.

Medicamentele se pot administra pe mai multe căi. Calea de administrare influențează resorbția medicamentului şi, consecutiv, momentul apariției, intensitatea şi durata efectului medicamentos.

Căile cele mai obişnuite de administrare a medicamentelor sunt:

-Calea internă constă în introducerea medicamentului în cavitatea bucală şi înghițirea acestuia. Calea cea mai frecventă de folosire a medicamentelor fiind comodă şi simplă pentru bolnav, corespunde căii naturale alimentare. Această cale presupune însă colaborarea bolnavului cu medicul.

-Calea externă presupune administrarea medicamentelor prin piele şi mucoase. Administrarea cutanată, pe piele, se foloseşte în special pentru aplicarea unguentelor. în cazul pielii normale, fără leziuni, absorbția medicamentelor este extrem de redusă. Se pot absorbi, dar în mică măsură, substanțe medicamentoase grase sau solubile în grăsimi, care se pot dizolva în sebum. Administrarea prin mucoase se întâlneşte în cazul orificiilor naturale ale organismului, care sunt căptuşite cu mucoase (cavitate bucală, nazală, auriculară, rectală, vaginală), la nilul ochilor şi căilor traheobronşice.

-Calea injectabilă numită şi parenterală înseamnă administrarea medicamentelor pe cale artificială, prin efracția pielii şi țesuturilor. Injectarea medicamentelor se face atunci când acestea nu se pot administra perorai sau când se urmăreşte un efect rapid sau mai prelungit al acestora.

În administrarea oricărui medicament trebuie ținut cont şi de toleranța locală a acestuia, şi trebuie găsită cea mai bună modalitate de administrare pentru a evita orice efecte secundare.

Prin toleranță locală a unui medicament se înțelege efectul pe care îl produce o substanță la locul de administrare în organism. Cele mai multe dintre medicamente prezintă o toleranță locală bună, dar există şi medicamente care la administrare determină producerea unor efecte secundare la locul de introducere în organism.

2. Toleranța locală la administrarea parenterală a medicamentelor

Deoarece administrarea intramusculară este uneori dureroasă, şi poate duce la apariția unor complicații cum ar fi necroza sau abcesele sterile, pentru unele medicamente se preferă administrarea intravenoasă.

Scanned with OKEN Scanner

Aceasta are multe avantaje, dar există şi riscuri, cele mai grave efecte secundare locale fiind flebitele si tromboflebitele. Soluţiile puternic iritante, administrate intravenos, în ciuda diluării în sânge, pot leza endovena şi produce flebite sau tromboflebite, urmate de obstruarea venei (de ex, la administrarea Clorurii de calciu). Flebita reprezintă inflamarea venei. Tromboflebita este termenul folosit atunci când un tromb intraluminal cauzează inflamaţia. De obicei tromboflebita interesează venele piciorului, dar poate apărea şi la nivelul mâinii. Trombul intraluminal cauzează durere, iritaţie şi poate bloca fluxul sanguin prin venă.(1)

În cazul abordului vascular accidental se produce un hematom, iar pentru tratarea acestuia se recomandă îndepărtarea canulei şi compresia locală cu pansament steril. Injectarea prea rapidă a unei substanţe iritante poate produce spasm vascular.

O altă complicaţie a cateterismului este embolia gazoasă, ca urmare a injectării intravenoase a unei mici cantitati de aer.

Injectarea paravenoasă produce tumefiere locală, durere care se intensifică cu administrarea. Nu se poate aspira sânge de pe canulă. Reacţia locală poate fi deosebit de severă, ajungându-se la necroze extinse. Unul dintre efectele secundare ale utilizării parenterale de fluorochinolonă este flebita. Apariţia acesteia este cauzată de lezarea endoteliului şi inflamaţia consecutivă.(4)

Cateterul venos central este modul de supravieţuire a pacienţilor care necesită o nutriţie parenterală pe termen lung, iar infecţiile acestuia reprezintă o cauză des întâlnită de spitalizare şi morbiditate.(5) Două complicaţii severe ale cateterismului venos sunt celulita şi flebita supurativă.(2)

Foarte multe soluţii injectabile produc reacţii inflamatorii şi, unele, chiar necroze la locul de injectare. Antibioticele, mai ales dozele foarte mari de Penicilină, care pot provoca necroze importante şi abcese sterile, trebuie administrate prin perfuzie. La administrarea intramusculară de penicilină apare durerea, care de obicei dispare în câteva ore, poate apare febră, şi mai pot apărea erupţii de intensitate mică, urticarie, edem angioneurotic discret şi trecător. Foarte rar pot să apară hemoragii şi necroze locale sau regionale.

S-au raportat cazuri de necroză aseptică după injectarea intramusculară de penicilină. Aceasta a fost asociată cu tromboflebita şi o alterare severă a stării de sănătate. Astfel s-a demonstrat că durerea persistentă cu caracter de arsură la locul injectării de penicilină poate indica o înclinaţie puternică spre efecte adverse iar tratamentul ar trebui oprit imediat.(9)

Ceftriaxon este o cefalosporină semisintetică din grupul antibioticelor beta-lactamice care este rezistent la majoritatea beta-lactamazelor.

Scanned with OKEN Scanner

Ceftriaxonul este de obicei bine tolerat, efectele negative fiind rare, uşoare şi care dispar dupa încetarea tratamentului. Toleranța locală este bună. Cazurile de flebită sunt foarte rare.

Soluțiile uleioase nu sunt niciodată complet resorbite, reacțiile de corp străin determinate, ducând la închistarea unei proporții variabile din produsul injectat, cu formarea unor noduli, ce se mențin pentru tot restul vieții. În funcție de numărul injecțiilor administrate, toate aceste tipuri de leziuni pot provoca scleroze şi retracții musculare, cu grade diferite de impotență funcțională.

Numeroase flegmoane apar după injecțiile cu substanțe puternic vasoconstrictoare (adrenalina) sau cu soluții uleioase. Astfel de efecte apar mai frecvent la persoanele cu rezistență antiinfecțioasă scăzută, datorată diferitelor tare organice. În flegmonul post-injecțional, cauza principală e reprezentată de nerespectarea regulilor de asepsie si antisepsie.

Sindromul Nicolau, numit de asemenea şi "embolica cutis medicamentosa", este caracterizat de dermatita bine circumscrisă şi necroză aseptică dupa injecție intramusculară. S-au raportat cazuri de necroză severă la câteva zile dupa injectarea intramusculară de hidroxizin.(6) (7)

Un efect rar şi devastator al terapiei cu warfarină este necroza pielii, o consecință a trombilor ocluzivi din vasele pielii şi ale țesutului subcutanat. Tipic, necroza pielii indusă de warfarină începe după 3-5 zile de la începerea tratamentului. Folosirea de doze mari de la început, obezitatea şi sexul feminin par să crească riscul. Persoanele cu deficiență ereditară de proteină C, o proteină naturală anticoagulantă, au cel mai mare risc, chiar dacă sunt heterozogoți.(8)

Gentamicina nu se absoarbe pe cale orală, dar după administrare intramusculară se absoarbe bine şi are o toleranța locală bună.

Eritromicina se absoarbe bine dupa administrare orala şi difuzeaza bine în țesuturi. Are o toleranță digestivă bună dar este mai greu tolerata intramuscular sau intravenos.

3. Toleranța locală la administrarea sistemică a medicamentelor

Administrarea orală a medicamentelor este de preferat pentru antiinflamatoarele folosite în tratamentul durerii uşoare şi moderate. Poate să apară sângerare gastrointestinală atât datorită substanțelor, cât mai ales datorită combinării acestora cu alte substanțe cu efecte similare, cum ar fi alcoolul. Având în vedere lezarea gastrică produsă de aspirină prin acțiune la nivelul mucoasei, aspirina tamponată este de preferat celei obişnuite pentru a evita microhemoragiile locale. Aspirina blochează sinteza tromboxanului, un factor necesar pentru inducerea procesului de coagulare.

Alcoolul intensifică efectul anticoagulant al aspirinei, ducând la prelungirea timpului de sângerare. Totuşi, la băutorii ocazionali sunt şanse reduse ca procesul de coagulare să fie grav afectat. (10)

Scanned with OKEN Scanner

Ibuprofen, naproxen şi diclofenac sunt antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), care în mod curent sunt eliberate fără prescripţie medicală, şi sunt cel mai adesea recomandate în artrită şi alte dureri reumatismale, întinderi musculare, luxaţii, dureri menstruale, cefalee şi durere dentară, şi datorită efectului lor antiinflamator. Aceste medicamente afectează în proporţii diferite integritatea mucoasei gastrice. (13)

Combinarea analgezicelor minore ca acetaminofen (paracetamol) sau aspirina cu alcoolul poate duce la o creştere a pierderii de sânge la nivel intestinal şi lezarea mucoasei gastrice. (11)

Meloxicam este un antiinflamator nesteroidian mai nou introdus în terapie, cu o puternică activitate anti-artritica şi un risc redus de a induce iritaţie gastrică, datorită faptului că inhibă selectiv ciclooxigenaza 2 (COX-2).(3) (13)

4. Toleranţa locală la administrarea externă a medicamentelor

Pentru numeroase antiinflamatoare folosite împotriva durerilor musculare şi articulare se preferă administrarea locală, percutan.

Toleranţa locală scăzută, poate determina, în cazul medicamenteor administrate extern (pe tegumente sau mucoase) apariţia fenomenelor iritative locale (de exemplu: iritarea cutanată sau iritarea mucoaselor (bucală, conjunctivală, nazală, rectală,vaginală). (12)

Ketoprofenul sau acidul 2-3-benzoil-fenil-propionic este cunoscut ca unul dintre cele mai active antiflogistice şi antialgice dintre antiinflamatoarele nesteroidiene de sinteză.

Keptoprofenul se foloseşte pentru tratamentul percutan al inflamaţiilor articulare, al durerii, al inflamaţiilor tendoanelor sau musculare. Toleranţa locală este bună şi poate fi folosit şi de persoane cu piele sensibilă. (14)

Tratamentul afecţiunilor fungice cutanate cauzate de micelii cu tolciclat este relativ bine tolerat local, dar au apărut şi o serie de reacţii adverse cum ar fi senzaţia de arsură, prurit, roseaţă, deshidratare sau erupţii eritematoase.

O serie de unguente (cu antibiotice, glucocorticosteroizi), aplicate topic pe tegumente sau mucoase, pot determina, în special după administrare cronică, modificarea florei bacteriene saprofite locale, dismicrobism şi suprainfecţii cu oportunişti (fungice), care de obicei sunt greu de tratat. (12) (14)

Scanned with OKEN Scanner

Bibliogafie selectivă

1. ***EMEA (2001) CPMP/SWP/2145/00: Note for guidance on Non-clinical local tolerance testing of medicinal products. pp. 1-6
2. Tomford JW, Hershey CO, McLaren CE, Porter DK, Cohen DI; Intravenous therapy team and peripheral venous catheter-associated complications. A prospective controlled study; *Arch Intern Med.* 1984 Jun; 144(6): 1191-46375611
3. Stei P, Kruss B, Wiegleb J, Trach V ; Local tissue tolerability of meloxicam, a new NSAID; Indications for parenteral, dermal and mucosal administration; *British Journal of Rheumatology*,1996,vol.35,44-50;
4. Vorbach H, Weigel G, Robibaro B, Schaumann R, Hlousek M, Beil WJ, Griesmacher A, Georgopoulos A, Graninger W; Endothelial cell compatibilitz of fluoroquinolone solutions for intravenous use; *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, 1997 Jun, 35(6):235-8.
5. Fainturch J, Waitzberg DL, Bertevello PL, Borges VC, Silva ML, Santoro S, Gama-Rodrigues JJ, Pinotti HW ; Infections of central vein catheters ; *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paolo*, 1995 Jan-Feb; 50(1):52-4.
6. Gayken Jon, Westanmo Anders, Knutsen Amy, Ahrenholz David H, Mohr William J, Solem Lynn ;Livedoid dermatitis and severe necrosis(Nicolau's Syndrome) after intramuscular hydroxyzine injection ; *Journal of Burn Care & Research*;Volume 27(4)July/August 2006, 541-544.
7. Kamal-Eldin Ahmed Abou-Elhamd; Two cases of Stevens–Johnson syndrome following intake of klavox with review of literature; *European Archives of Otto-Rhino-Laryngology*; August 2008; 1434-4726.
8. Roujeau Jean Claude, Stern S Robert; Severe adverse cutaneous reactions to drugs; *New England Journal of Medicine*, November 10, 1994, number 19, vol 331:1272-1285.
9. May WR; Necrosis after penicillin; *Br. Med. J.*, 1950, April 15; 1(4658): 883-884.
10. Draganov P, Durrence H, Cox C, Reuben A. Alcohol-acetaminophen syndrome. Even moderate drinkers are at risk. *Postgrad. Med.*, 2000; 107:189-95.
11. Dart RC, Kuffner EK, Rumack BH. Treatment of pain or fever with paracetamol (acetaminophen) in the alcoholic patient: a systematic review. *Am. J. Ther.*, 2000;7:123-34.
12. Katzung B.G., Basic & Clinical Pharmacology, 10th Edition, Lange Medical Books; McGraw-Hill, Stamford, Connecticut, SUA, 2007.
13. Llorente Melero M.J., Burillo Tenias J.M., Zaragoza Marcet, Comparative incidence of upper gastrointestinal bleeding associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs, *Rev. Esp. Enferm. Dig.*, 2002, 94: 13-18.
14. Rang H.P., Dale M.M., Ritter J.M., Pharmacology, 6th Edition, Williams&Wilkins, Baltimore, Maryland, 2007.

Scanned with OKEN Scanner

EFECTELE ADVERSE ŞI INTERACŢIUNILOR MEDICAMENTOASE ALE ANTIACIDELOR, INHIBITOARELOR SECREŢIEI GASTRICE ACIDE ŞI A CITOPROTECTOARELOR

Alina Buture[1], Daniela Chebac[1], Andreia Sabău[1], Dr. Maura Felea[2], Dr. Liliana Tarţău[1]
UMF Gr.T.Popa Iaşi
[1]Disciplina de Farmacologie-Algeziologie, Iaşi, România
[2]Spitalul de Recuperare, Iaşi, România

Abstract. Aim: Literature data research regarding the adverse effects and drug interactions of antiacide medication, gastric acid inhibitors and citoprotective drugs. Most of the adverse effects of anti ulcer medication are related to an excessive reaction to the relevant pharmacological characteristic that mediates the therapeutic response. Side effects from antacids vary depending on individual and other medications they may be taking at the time. Those who experience side effects most commonly suffer from changes in bowel functions, such as diarrhea, constipation, or flatulence. Although reactions to any drug may vary from person to person, generally those medications that contain aluminum or calcium are the likeliest to cause constipation, those that contain magnesium are the likeliest to cause diarrhea. The proton pump inhibitors are generally well tolerated, and the most common adverse effects are diarrhea, itching, skin rash, dizziness and headache. Proton pump inhibitors may increase the pH of the stomach. This will inactivate some antifungal drugs that require an acid medium for effectiveness, notable itraconazole and ketoconazole. Recent has shown that the proton pump inhibitors and histamine blocking medications used to treat acid reflux may contribute to bone loss. These medications may interfere with the way body absorbs calcium, which can affect the strength of bones and make them more prone to fracture. H-2 receptor blocking agents have a large number of drug interactions. Drug interactions occur mainly with cimetidine because it causes a greater inhibition of P450 enzymes. **Keywords**: adverse effects, antiacids, proton pump inhibitors, citoprotective.

Rezumat: Scop: Cercetarea datelor din literatură referitoare la efectele adverse şi interacţiunile medicamenoase ale antiacidelor, inhibitorilor secreţiei gastrice şi a citoprotectoarelor. Multe din efectele medicaţiei antiulceroase sunt legate de o reacţie excesivă la caracteristici farmacologice relevante, ce mediază răspunsul terapeutic. Efectele adverse ale antiacidelor variază în funcţie de persoană şi de medicaţia administrată concomitent. Cele mai frecvente efecte adverse ale acestei medicaţii sunt

Scanned with OKEN Scanner

reprezentate de tulburări de tranzit gastrointestinal, precum diaree, constipație sau flatulență. Deși reacțiile la un medicament, variază de la persoană la persoană, în general această clasă conține săruri de aluminiu sau calciu, ce determină în principal constipație, și săruri de magneziu ce produc diaree. Inhibitorii de pompă de protoni sunt în general bine tolerați, efectele adverse ale acestora fiind reprezentate de diaree, prurit, rash cutanat, amețeli și cefalee. Inhibitorii de pompă de protoni cresc pH-ul gastric. Ei vor inactiva acțiunea unor agenți antifungici, precum itraconazol și ketoconazol, ce necesită un mediu acid pentru a-și manifesta eficacitatea. Recent s-a evidențiat faptul că inhibitorii de pompă protonică și antihitaminicele anti H2, folosite în tratamentul bolii de reflux gastroesofagian, pot determina pierderea densității osoase. Aceste medicamente pot interfera procesul de absorbție a calciului în organism, ceea ce poate afecta rezistența osului și predispune la fracturi. Antihistaminicele anti H2 prezintă un număr mare de interacțiuni medicamentoase. Interacțiunile medicamentoase interesează în special cimetidina, datorită acțiunii sale de inhibitor enzimatic al metabolizării hepatice a medicamentelor. **Cuvinte cheie:** efecte adverse, antiacide, inhibitori de pompă de protoni, citoprotectoare.

Antiacide neutralizante ale secreției gastrice acide

Antiacidele reacționează, neutralizând acidul clorhidric (HCl) gastric și diminuează hiperaciditatea. Utilizarea lor în tratamentul ulcerului peptic este legată de capacitatea lor de a scade aciditatea gastrică și deoarece la un pH ≈ 4.0, pepsina este inactivă, actualele medicamente reduc și activitatea peptică. Studii experimentale au demonstrat și o protecție a mucoasei gastrice prin antiacide, fie prin stimularea producției de prostaglandine (PG), fie prin legarea unor substanțe care pot leza mucoasa gastrică. Rolul și mecanismele menționate rămân în continuare un subiect de cercetare. Ca antiacide se folosesc diferite oxizi sau săruri de calciu, magneziu, sodiu, etc. (Katzung BG, 2007) (Dobrescu D., 1989)

Cele mai multe amestecuri de antiacide conțin hidroxid de aluminiu sau hidroxid de magneziu ± bicarbonat de sodiu sau o sare de calciu. Astfel, combinațiile de antiacide conduc la scăderea intensității efectelor adverse (de exemplu, constipația determinată de sărurile de aluminiu și respectiv, efectele laxative determinate de sărurile de Mg).

Problemele importante ridicate de administrarea de antiacide sunt reprezentate de absorbția cationilor (sodiu, magneziu, aluminiu, calciu) și de alcalozele sistemice, dar, din fericire aceste aspecte apar cu cea > frecvență la pacienți cu leziuni renale. (Gherasim L., 2000)

În doze mari, sodiul conținut de unele antiacide constituie un factor de risc important pentru pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă.

Scanned with OKEN Scanner

Principalele efecte adverse ale antiacidelor sunt cele legate de tulburările de tranzit

- antiacide pe bază de bicarbonat de sodiu. Aceste antiacide trebuie evitate dacă pacientul are hipertensiune sau este pe un regim desodat;
- antiacide pe bază de carbonat de calciu, care uneori, sunt folosite şi ca suplimente de calciu. Aceste medicamente pot produce constipaţie
- antiacide bazate pe complexe de aluminiu sunt mai puţin active si acţionează mai încet decât majoritatea celorlalte medicamente. Acestea pot de asemenea produce constipaţii. Unele pot cauza pierderi de calciu şi de aceea nu sunt recomandate după menopauză.
- compusii magnezieni, care pot cauza diaree
- antiacide aluminiu – magneziu, sunt mai puţin capabile de a produce diaree sau constipaţie cum produc antiacidele pe baza fie numai de aluminiu, fie de magneziu. (Rang&Dale, 2007) (Mungiu OC., 2002) (Planchithiu MV, 1999)

Interacţiuni medicamentoase

- antiacidele absorb medicamentele în tractul gastro-intestinal, reducându-le absorbţia.
- antiacidele tind să grăbească golirea gastrică, astfel încât afectează timpul de contact ale medicamentelor cu situsurile lor de absorbţie.
- unele antiacide (de ex., hidroxidul de Mg cu hidroxidul de Al) alcalinizează urina şi astfel, alterează excreţia unor medicamente care depind de pH-urinar.
- antiacidele scad absorbţia gastro-intestinală a următoarelor medicamente: Digoxin, Tetracicline, Fier (săruri conţinând calciu), chinolone.
- Antiacidele scad absorbţia chinolonelor (ciprofloxacina). (Katzung BG, 2007) (Gherasim L., 2000) (Stroescu V., 2001)

Antihistaminice anti H_2

Acestea sunt medicamente care blochează receptorii prin intermediul cărora histamina stimulează secreţia clohidropeptică la nivelul stomacului şi, spre deosebire de medicamentele anticolinergice, inhibă secreţia de acid clorhidric în toate fazele sale, iar efectul antisecretor este mult mai intens.

Se pot administra în 1-2 doze pe zi pentru prevenirea creşterii acidităţii gastrice nocturne. Se pot asocia cu antiacidele. Nu se asociază cu cu sucralfat (citoprotector al mucoasei gastrice, care este activ numai în mediu acid). (Tarţău L., 2008) (Popa B., 2006)

Scanned with OKEN Scanner

Cimetidina şi Ranitidina sunt inhibitori ai metabolizării hepatice a medicamentelor.

CIMETIDINA	
Medicamentul administrat concomitent	**Efecte adverse**
- medicamente orale anticoagulante (warfarina)	- timpul de protrombină poate fi prelungit datorită cimetidinei: - este necesar un control repetat al statusului de coagulare şi eventual reducerea dozei.
- beta blocante (propranolol, metoprorol, labetolol) - benzodiazepine (clordiazepoxid, diazepam); - antiepileptice (fenitoin); - antidepresive triciclice (imipramina); - metilxantine (teofilina); - antiaritmice (lidocaina, procainamida); - blocante de canale de calciu (nifedipina).	– prezintă eliminare întârziată acțiunea şi/sau efectele adverse pot fi potențate respectiv prelungite; - este necesară reducerea dozei.
- ketoconazol	- datorită creşterii pH-ului se micşoreaza absorbția, de aceea ketoconazol se administrează cu 2 ore înaintea cimetidinei.
- antiacide cu un continut ridicat in hidroxid de aluminiu si magneziu	- absorbția e redusă de cimetidină; - cimetidina trebuie administrată cu 2 ore înainte de antiacide.

Antihistaminicele anti H2 prezintă un număr mare de interacțiuni medicamentoase. Interacțiunile medicamentoase interesează în special cimetidina, datorită acțiunii sale de inhibitor enzimatic al metabolizării hepatice a medicamentelor. Absorbția medicamentelor folosite concomitent poate fi influențată datorită cimetidinei. Trebuie avut în vedere că sub influența administrării de cimetidina este potențat efectul alcoolului. (Katzung BG., 2007) (Rang&Dale, 2007)

Cimetidina, Ranitidina, Famotidina, Nizatidina se concentrează în lapte ceea ce explică efectele adverse care apar la sugar.

Scanned with OKEN Scanner

Efecte adverse:

- Cimetidina
  - •insomnie
  - •halucinații (la doze mari, administrate cronic)
  - •ginecomastie
  - •scăderea spermatogenezei (după 8 săptămâni de tratament)
  - •febră
  - •granulocitopenie
  - •anemie aplastică
- Ranitidina
  - •hepatotoxicitate (inițial hepatite reversibile, cu sau fără icter colestatic)
- Famotidina, Nizatidina
  - • alterează probele hepatice
  - • cefalee tranzitorie. (Rang&Dale, 2007) (Goodman&Gilman, 2001) (Gherasim L., 2000)

Inhibitori de pompa protonică (IPP)

Cele mai puternice medicamente antisecretoare în prezent, sunt inhibitoarele pompei de protoni, precum omeprazolul, pantoprazolul, lansoprazolul şi altele.

IPP reprezintă o clasă de medicamente folosită în tratarea acidității gastrice în gastrite, ulcer gastroduodenal şi în boala de reflux gastroesofagian (GERD). Aceste medicamente prezintă unele riscuri teoretice legate de inhibiția foarte puternică a secreției de acid clorhidric. La animalele de experiență administrarea îndelungată a medicamentelor din această clasă determină hiperplazia glandelor secretoare de gastrină, cu aapriția carcinoidelor gastrice, considerate teoretic a fi stări precanceroase. Utilizarea largă a acestor medicamente în clinică nu a confirmat acest risc. (Popa B, 2006) (Katzung BG, 2007) (Stroescu V., 2001) (Sachs S et al., 2006)

Studiile recente susțin că folosirea IPP (Proton Pump Inhibitors) cresc riscul de fracturi. S-a evidențiat faptul că inhibitorii de pompă protonică şi antihitaminicele anti H2, folosite în tratamentul bolii de reflux gastroesofagian, pot determina pierderea densității osoase. Aceste medicamente pot interfera procesul de absorbție a calciului în organism, ceea ce poate afecta rezistența osului şi predispune la fracturi. (Seppa N., 2007)

Cercetările au evidențiat că dacă se foloseşte un tratament cu IPP mai mult de un an de zile, la pacienți peste 50 de ani, aceştia prezintă un risc crescut cu până la 40% de producere a fracturii de şold. Acest risc este dependent atât de durata folosirii tratamentului cu IPP cât şi de doză.

Scanned with OKEN Scanner

Un efect mai mic, dar care are ca rezultat tot creşterea riscului de fractură este asocierea cu blocanţi de H2 (blocarea receptorilor de H2, ca de exemplu cimetidina (Tagament) sau famotidina (Pepcid). (Yang YX. Et al., 2006) (Sachs S et al., 2006)

Alte studii clinice, au arătat că pacienţii care iau doze mari de IPP prezintă de asemenea şi un risc crescut de osteoporoză. În cazul în care este necesară folosirea acestor medicamente este necesar să se monitorizeze densitatea osoasă, să se verifice nivelul vitaminei D şi să se ia în considerare un tratament adiţional pentru a menţine osul într-o stare cât mai bună. (Seppa N., 2007)

Pentru prevenirea acestui efect advers, se recomandă utilizarea zilnică a 1000-1500 mg de calciu şi 400 UI de vitamină D sau 800UI, în condiţiile în care pacienţii nu au un istoric de litiază renală. Alte recomandări prevăd înlocuirea IPP cu medicaţie de tipul misoprosol (Cytotec), derivat de prostaglandină, care aduce mai multe beneficii în ceea ce priveşte protecţia împotriva ulcerului în cazul în care este administat zilnic. (Yang YX et al., 2006)

Interacţiuni medicamentoase.

Omeprazolul încetineşte metabolizarea hepatică a unor substanţe, printre care diazepamul, fenitoina şi anticoagulantele indirecte. (Katzung BG, 2007)

Citoprotectoarele mucoasei gastrice sunt medicamente care acţionează prin protejarea mucoasei gastrice şi duodenale de agresivitatea acidului clorhidric, fără să scadă secreţia clorhidropeptică.

Sucralfat este un dizaharid sulfatat care se leagă selectiv de ţesutul ulcerat-necrotic determinând formarea unei bariere protectoare faţă de acid, bilă, pepsină. Medicamentul poate de asemenea stimula sinteza de prostaglandine endogene citoprotectoare. (Goodman&Gilman, 2001)

Este necesar un mediu acid pentru ca acest promedicament să fie activat prin metabolizare, din această cauză nu se asociază cu antiacide, anti-H_2 sau cu inhibitorii pompei de protoni. (Rang&Dale, 2007)

Compuşi coloidali de bismut

Medicamentele din acest grup (diferite săruri de bismut) au pe lângă acţiunea citoprotectoare şi o acţiune anti Helicobacter Pylori. Efectele adverse ce apar în utilizarea lor sunt reprezentate de scaune închise la culoare (care trebuie diferenţiate de melenă), dar şi de riscul crescut pentru producerea encefalopatiei portale, mai ales la doze mari şi în administrare cronică. (Katzung BG, 2007)

Scanned with OKEN Scanner

Derivaţi de prostaglandine

Cel mai utilizat medicament din această clasă este Misoprostol. Ca efecte adverse ale sale sunt menţionate: diaree, greaţă, dependent de doză, şi posibilitatea stimulării contracţiilor uterine, fapt ce contraindică administrarea sa în sarcină.

Mai rar pot apare: tulburări ale ciclului menstrual, spasme uterine, sângerări vaginale post-menopauză. (Bianchi Porro G et al., 1989) (Rang&Dale, 2007)

Bibliografie selectivă

1. Bianchi Porro G; Parente F, Side effects of anti-ulcer prostaglandins: an overview of the worldwide clinical experience, *Scand. J. Gastroenterol.*, Suppl. 1989;164:224-9; discussion 229-31.
2. Dobrescu D. *Farmacoterapie practică.* Editura medicală, Bucureşti 1989; pag 56-57.
3. Gherasim L., *Medicină internă*, Editura Medicală, Cluj, 2000, pag 681-705;
4. Goodman & Gilman's The *Pharmacological Basis of Therapeutics.* 10th ed. New York: McGraw-Hill, 2001.
5. Katzung B.G., *Basic & Clinical Pharmacology*, 10th Edition, Lange Medical Books; McGraw-Hill, Stamford, Connecticut, SUA, 2007.
6. Mugiu OC sub redacţia, *Tratat de Algeziologie*, Editura Polirom, Iaşi, 2002.
7. Plauchithiu MV, *Transparent de Farmacologie şi Toxicologie*, Vasile Goldiş University Press, Arad 1999; pag 173-179.
8. Popa B. Green, *Manualul de Terapeutică Medicală*, Washinton, Ediţia 31, Editura Medicală, Bucureşti 2006;
9. Rang H.P., Dale M.M., Ritter J.M., *Pharmacology*, 6th Edition, Williams&Wilkins, Baltimore, Maryland, 2007.
10. Sachs G, Shin JM, Howden CW, Review Article: The clinical pharmacology of proton pump inhibitors". Aliment. Pharmacol. Ther. 2006, 23 (2): 2-8.
11. Seppa N., Bad to the Bone: Acid stoppers appear to have a downside". *Science News*, 2007, 171 (1): 3.
12. Stroescu V., *Bazele farmacologice ale practicii medicale*, Editura Medicală, ediţia a VII-a, Bucureşti 2001, pag 669-671; 753-772.
13. Tarţău L., *Durerea viscerală*, Editura Junimea, Iaşi, 2008.
14. Yang YX; Lewis JD, Epstein S, Metz DC, Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture, *Journal of the American Medical Association*, 2006, 296 (24): 2947–53.

Scanned with OKEN Scanner

PARTICULARITĂȚI DE RĂSPUNS LA MEDICAMENTE – DIFERENȚE ÎNTRE SEXE

***Andrioaiei Andreea Elena*[1], *Cristina Mihaela Ghiciuc*[2]**
[1]Spitalul "Sf. Spiridon", Iaşi, România
[2]UMF Gr.T.Popa Iaşi
Disciplina de Farmacologie-Algeziologie, Iaşi, România

Abstract: Differences in anatomical, physiological and biochemical behavior of men and women are a theme of current medical research. The aim of the paper was to achieve a synthesis of data from the literature on variability in response to drugs, depending on gender. There are controversies regarding the influence of sex on individual response to drugs. There are few clinical data about particularities of response to drugs related to differences between the sexes. Differences between the sexes, as regards the effect of painkillers, appear to be due dimorphysm organization of stem cells or due to the effects of sexual hormones on steroid systems involved in nociception. There are studies that have shown high susceptibility that women have to develop "torsade du point" and QT interval prolongation when administered drugs that prolong cardiac repolarisation. Even antidepressants induce side effects that can be correlated to gender. There might be mentioned the adverse effects of decreased libido, sexual dysfunction with selective inhibitors of serotonin receptor. In studies of antiviral chemotherapy drugs it was noted that women have a much higher risk of developing toxicity in relation to plasma concentration of Efavirenz. In the case of general anesthetics administration, female patients are awake from anesthesia faster with propofol compared with male patients, because this drug is metabolized more quickly than in men. Studies in animals and in humans concluded that there are pharmacokinetics and pharmacodynamic differences between sexes, but there is a lack of data on this aspect of the individual variability of drugs. There are necessary new clinical trials to demonstrate the presence of these differences. **Keywords**: differences, response to drugs, sex.

Rezumat: Această cercetare medicală are ca temă diferențele anatomice, fiziologice şi de comportament biochimic, între sexul feminin şi cel masculin. Obiectivul acestei lucrări, este acela de a realiza o sinteză a datelor din literatură, asupra variabilității de răspuns la medicamente, în funcție de sex. Există controverse în legătură cu influența sexului asupra răspunsului individual la medicamente. Unele date clinice evidențiază faptul că sunt particularități de răspuns la medicamente, corelate cu diferențele între sexe. Aceste diferențe, care se referă la medicația analgezică, se pare că sunt determinate de dimorfismul de organizare a celulelor stem sau de efectele

Scanned with OKEN Scanner

hormonilor sexuali asupra sistemului steroidian, implicat în nocicepție. O serie de studii arată că femeile prezintă o mare susceptibilitate de a dezvolta "torsada vârfurilor" şi prelungirea intervalului QT, când li se administrează medicamente care prelungesc repolarizarea cardiacă. Chiar şi în cazul antidepresivelor se pune în discuție problema apariției anumitor efecte adverse, care pot fi corelate cu sexul. În acest sens, se menționează efecte adverse precum scăderea libidoului, disfuncții sexuale, la inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei. Studiile referitoare la chimioterapice antivirale au evidențiat faptul că femeile prezintă un risc mai mare de a dezvolta toxicitate, în relație cu concentrația plasmatică a medicamentului Efavirenz. În cazul administrării anestezicelor generale, pacienții de sex feminin se trezesc din anestezia cu propofol, mult mai rapid decât cei de sex masculin, deoarece acest medicament se metabolizează mai rapid la bărbați. Studiile pe animale şi oameni, au demonstrat că există diferențe de farmacocinetică şi farmacodinamie între sexe, dar în acest sens, sunt puține date referitoare la variabilitatea individuală a medicamentelor. De aceea sunt necesare noi studii clinice, care să demonstreze prezența acestor diferențe. **Cuvinte cheie**: diferențe, răspuns la medicamente, sex.

Introducere

Particularitățile anatomice, fiziologice, biochimice şi comportamentale dintre bărbați şi femei reprezintă una din temele actuale din cercetarea medicală. Datele privind diferențele dintre sexe sunt deseori trecute cu vederea, însă companiile producătoare de medicamente recunosc că aceste diferențe trebuie studiate deoarece pot avea impact clinic.

Apartenența la unul dintre cele două sexe influențează toate aspectele sociale şi economice ale vieții, incluzând bineînțeles şi starea de sănătate. Dintre sursele de susceptibilitate legate de informația genetică, diferențele dintre sexe sunt adesea ignorate.

S-a demonstrat că un medicament administrat în doze egale la diferiți indivizi, chiar în condiții asemănătoare, nu provoacă întotdeauna efecte similare.

Starea fiziologică poate influența efectul medicamentelor, de exemplu, ciclul menstrual, sarcina şi lactație.

Stările patologice pot influența acțiunea medicamentelor. Alte medicamente acționează doar în stări patologice: antihipertensivele, antipireticele.

Regimul alimentar poate influența eficiența medicamentelor, de exemplu efectul antihipertensiv e facilitat prin regimul hipo sau desodat.

Factori externi pot avea influență asupra efectelor unor medicamente, de exemplu, atropina scade secreția sudorală, iar administrarea de atropină, în țările calde, determină şoc caloric.

Scanned with OKEN Scanner

Relaţia dintre sexe şi efectele pe care le au medicamentele asupra celor două sexe este încă foarte controversată.

Se pun în discuţie două probleme mari: cât de repede sunt metabolizate şi absorbite medicamentele în organism şi ce efecte au ele odată ce ajung în sânge. Totodată, studiile au descoperit că există diferenţe între metabolizările medicamentelor la bărbaţi şi femei.

Unii specialişti sunt de părere că diferenţele între sexe, în ceea ce priveşte efectele medicamentelor, sunt posibile doar în cazul administrării medicamentelor pe termen lung şi că, cel mai probabil, aceste efecte diferite la femei şi bărbaţi sunt puse mai cu seamă în legătură cu specificitatea fiecărei persoane (particularităţi genetice, de etnie sau rasă).

Scopul lucrării a fost de a realiza o sinteză a datelor din literatură privind variabilitatea la răspunsul la medicamente, în funcţie de sexe.

Controverse privind variabilitatea răspunsului la medicamente în funcţie de sexe

Studii recente au arătat că există diferenţe între femei şi bărbaţi în ceea ce priveşte activitatea enzimelor metabolizatoare, în special ale enzimelor citocromului P450, care este modulat cu precădere de hormonii sexuali. Una din aceste enzime, CYP3A4, este implicată în metabolizarea a mai bine din jumătate din medicamente. La femei, activitatea CYP3A4 este mult mai redusă comparativ cu activitatea enzimei la bărbaţi, de aceea s-a ajuns la concluzia că la femei ar fi necesară de o cantitate mai mare de enzime metabolizatoare. (Craft, 2003)

Diferenţele între sexe, în ceea ce priveşte factorii constituţionali (conţinutul de lichide în organism, masa musculară, funcţionalitatea organelor), cât şi factorii fiziologici (menstruaţia, menopauza sau sarcina) explică diferenţele în ceea ce priveşte farmacocinetica şi farmacodinamia mai multor medicamente. (Schwartz, 2003)

Pe de altă parte, în unele studii au demonstrat că diferenţele de răspuns între femei şi bărbaţi, în ceea ce priveşte medicamentele, dispar dacă datele privind dozele administrate sunt ajustate pentru greutatea corporală sau suprafaţa corporală.

Unii cercetători consideră că problema privind diferenţa între sexe şi medicamente este un lucru minor.

Acest lucru este arătat şi de un studiu care indică că din 300 de medicamente noi testate din 1995 până în 2000, mai bine de jumătate conţin date în ceea ce priveşte diferenţele sexuale. Dintre aceste medicamente s-a constatat că doar 11 din ele erau din punct de vedere farmacocinetic diferite în ceea ce priveşte sexul şi că din acestea nici unul nu are indicaţii stricte pentru femei. (Craft, 2003)

Scanned with OKEN Scanner

Efectul analgezic al medicamentelor şi diferenţele dintre sexe

Diferenţele între sexe, în ceea ce priveşte efectul analgezicelor, par a fi din cauza organizării de tip dimorfism a celulelor stem sexuale sau a efectelor hormonilor steroidieni asupra sistemelor implicate în nocicepţie. (Craft, 2003).

Efectele proaritmice ale medicamentelor şi diferenţele dintre sexe

Există studii care au demonstrat susceptibilitatea mare pe care o au femeile de a dezvolta torsada vârfurilor şi prelungirea intervalului QT în cazul administrării de medicamente care prelungesc repolarizarea cardiacă. Posibila explicaţie a acestor efecte este doza mare de medicamente folosită raportată la greutatea femeilor, sau diferenţele între sexe în farmacocinetica sau farmacodinamia medicamentelor implicate. (El-Eraky, 2003).

Datele privind efectele chinidinei sunt controversate. În unele studii efectuate nu s-a observat nici o diferenţă în concentraţia plasmatică totală a chinidinei după administrarea unei singure doze, în ceea ce priveşte farmacocinetica acestui medicament, cât şi a efectelor de după administrarea lui.

Într-un alt studiu, în cazul administrării per os, chinidina nu influenţează durata QRS la femei dar reduce durata QRS la bărbaţi. În alt studiu, administrarea intervenoasă a chinidinei măreşte intervalul QT la femei, dar nu şi la bărbaţi, însă diferenţele nu sunt semnificative statistic. De asemenea, nu s-a observat diferenţe în ceea ce priveşte efectele pe care le are administrarea de chinidină la femeile în perioada de pre şi postmenopauză. Poate cea mai importantă descoperire este aceea legată de faptul că diferenţele dintre sexe privind efectele chinidinei apar concentrate în porţiunea de interval QT din intervalul QRS, aceste efecte fiind atribuite diferenţelor în funcţie de gen pe care le are chinidina asupra blocării canalelor de sodiu, decât a blocării a canalelor de potasiu. Odată blocate, canalele de sodiu acţionează diferit la bărbaţi şi femei. (El-Eraky, 2003)

Un interval QT prelungit este considerat un surogat pentru torsade. Sunt foarte multe medicamente (antiaritmice, antihistamine, antipsihotice) ce pot provoca interval QT prelungit şi torsada vârfurilor. Pentru acele medicamente ce dau interval QT prelungit examinate în mod special pentru diferenţele între sexe, s-a constatat că femeile au o predispoziţie mai ridicată de a face torsada vârfurilor şi interval QT prelungit comparativ cu bărbaţii pentru următoarele medicamente: amiodaronă, bepidril, disopiramidă, ibutilide, probucol, sotalol, terfenadine. (Gandhi, 2004).

În plus, la proprietăţile medicamentelor se adaugă şi caracteristicile pacientului, care sunt importante în cazul prescrierii medicamentelor ce induc alungirea intervalului QT sau a torsadelor.

Scanned with OKEN Scanner

Se ştie foarte bine că la femei există o frecvenţă mai mare a unui interval QT mai alungit şi de aceea unele medicamente induc torsada varfurilor cu o frecvenţă mai mare la femei. Alte situaţii asociate cu efectele adverse ale medicamentelor ce prelungesc intervalul QT au la bază alungirea QT şi sindroame QT, bradicardia şi hipokalemia, recent transformată din fibrilaţie atrială, congestie cardiacă, terapie digitalică, concentraţie ridicată de medicamente cu excepţia chinidinei, administrarea în bolus intravenoas a medicamentelor ce dau prelungirea QT, şi o severă hipomagneziemie. Interacţiunea dintre medicamente care se caracterizează prin concentraţii plasmatice mari poate fi un factor predispozant pentru prelungirea intervalului QT. Diagnosticul de torsadă şi prelungirea intervalului QT este complex şi cere cunoştinţe foarte bune şi echipament de performanţă deoarece nu poate fi pus de prima dată. O aritmie trebuie pusă ca un diagnostic stabil. (Gandhi, 2004).

Un exemplu de lipsă de date la femei este probucol, care a fost testat doar pentru bărbaţi; totuşi 94% din cazurile de torsade raportate către FDA sunt la femei. De cele mai multe ori, rezultatele acestor testări clinice trebuie să fie accesibile şi publicului, în sensul că, dacă cele mai multe din aceste efecte se produc la femei, ar fi normal ca aceste informaţii să fie trecute pe eticheta medicamentelor.

Unul din cele mai bune exemple este metadona, un medicament folosit de mult timp şi care s-a constat că determină torsada vârfurilor, cu frecvenţă mai mare la femei. (Gandhi, 2004).

Aritmiile induse de medicamente sunt mai frecvente la femei, deoarece ele sunt mai vulnerabile datorită frecvenţei mai mari a intervalului QT mai alungit la femei decât la bărbaţi, iar intervalul dintre cele două bătăi este mai lung. Mai bine de 30 de medicamente sunt cunoscute că produc aritmii.

Combinând toate datele existente s-a ajuns la concluzia că cel puţin nouă medicamente pot provoca aritmii fatale la femei, mai ales dacă ele sunt administrate împreună cu alte medicamente, cum ar fi de exemplu antibioticele. Patru din acestea nouă au fost deja retrase de pe piaţă, ca urmare a riscului mare de deces pe care îl aveau.

Importanţa genului, în ceea ce priveşte particularităţile farmacologice, este încă în studiu. De exemplu unul din cele mai vechi medicamente de pe piaţă împotriva insuficenţei cardiace, digoxinul creşte mortalitatea la femei cu 4% în timpul unui studiu efectuat în 2002, cel mai probabil datorită faptului că au fost administrate în doze prea mari. Antalgicele cum ar fi inhibitorii de COX-2, unul care a fost retras de pe piaţă din cauza efectelor secundare, sunt deasemenea studiate pentru efectele pe care le dau în funcţie de gen.

Scanned with OKEN Scanner

Unele studii au descoperit că blocând enzima COX-2, se împiedică de fapt efectele de protecție ale estrogenilor împotriva bolilor cardiace, astfel încât administrarea de COX-2 la femeile tinere creşte riscul ca acestea să dezvolte o boală cardiovasculară gravă. (Gandhi, 2004)

Efectele antidepresive ale medicamentelor şi diferențele dintre sexe

Chiar şi efectele adverse pe care le dau antidepresivele sunt în funcție de sex. Dintre efectele adverse amintim scăderea libidoului, disfuncții sexuale cu inhibitori selectivi ai receptorilor de serotonină. Se pare că aceste disfuncții sexuale sunt atât la bărbați cât şi la femei, în schimb sub tratament apare un răspuns mai bun la femei decât la bărbați. (Frackiewicz, 2000).

Deasemenea, s-au făcut studii pe antidepresive şi s-a constatat că unele dintre ele, determină efecte mai bune cum ar fi de exemplu inhibitorii receptorilor de serotonină la bărbați, la administrarea de triciclice care țintesc recaptarea serotoninei şi alți neurotransmițători. (Frackiewicz, 2000).

Efectele chimioterapicelor antivirale şi diferențele dintre sexe

În cazul chimioterapicelor antivirale, prin studiile efectuate s-a observat că femeile au un risc mult mai mare de a dezvolta toxicitate în ceea ce priveşte concentrația plasmatică a Efavirenz. Un studiu efectuat la 255 de pacienți cu HIV tratați cu Efavirenz a demonstrat o concentrație plasmatică a efavirenz care este mai mare la femei decât la bărbații pacienți, concentrațiile crescute din plasmă la femei determinând, implicit, un risc crescut de intoxicație. Această toxicitate este determinată de anumiți factori cum ar fi rasa, interacțiunea cu alte medicamente, cât şi terapia hormonală. (Burger, 2005).

La femei apare mai rapid distrugerea virală a HIV, iar răspunsul durează mai mult în timp în cazul terapiei antiretrovirale datorită concentrațiilor plasmatice şi tisulare mai mari la femei, comparativ cu bărbații. În plus, la femei, expresia genetică a glicoproteinei P, transportor al medicamentelor antiretrovirale, este mult redusă comparativ cu cea de la bărbați, iar antiretroviralele sunt substraturi ale acestui transportor.

Administrarea de Nevirapină, un inhibitor nenucleozidic de revers transcriptază, este asociat mai frecvent la femei, comparativ cu bărbații, cu apariția de erupții cutanate de tip rash şi de hepatită. Intoleranță gastro-intestinală după administrarea de inhibitori de proteaze a fost descrisă mai frecvent la femei decât la bărbați. (Ofotokun, 2005)

Studiile clinice au pus în evidență existența sau absența diferențor între sexe şi pentru alte chimioterapice antivirale (tabel 1).

Scanned with OKEN Scanner

Tabel 1. Diferențele dintre sexe în terapia antiretroviralã (Clarck, 2005)

Medicament	Diferențe între femei și bărbați
Amprenavir	Nici o diferență
Atazanavir	Concentrații mai mari cu 20% la femei
Indinavir	Concentrația plasmatică minimă redusă cu 22% la femei
Lopinavir	Concentrații mai mari cu 20% la femei
Nelfinavir	Nici o diferență
Saquinavir	Concentrații mai mari la femei prin scăderea clearance-ului
Efavirenz	Rezultate contradictorii
Nevirapine	Concentrații mai mari la femei prin scăderea clearance-ului

Efectele medicamentelor folosite în anestezie şi diferențele dintre sexe

Tabel 2. Diferențe între sexe pentru medicația folosită în anestezia generală (după Pleym, 2003)

Medicament	Diferențe la femei comparativ cu bărbații	Mecanism probabil
Propofol	Reducerea efectului	Mecanism farmacodinamic
Morfină	Creşterea efectului	Mecanism farmacodinamic
Pentazocină, Nalbufină, Butorfanol	Creşterea efectului	Mecanism necunoscut
Rocuronium, Vecuronium, Pancuronium	Creşterea efectului	Volum de distribuție mai mare la femei
Tirilazad	Ineficiență când este administrat în aceeaşi doză la femei şi bărbați	Clearance crescut la femei
Alfentanil	Scăderea concentrației plasmatice	Clearance crescut la femei
Oxazepam	Creşterea concentrației plasmatice	Clearance scăzut la femei

Scanned with OKEN Scanner

În cazul anestezicelor generale, pacientele femei se trezesc mai repede din anestezia cu propofol comparativ cu pacienţii bărbaţi, pentru că s-ar putea să metabolizeze propofolul mai repede decât bărbaţii, datorită unei distribuţii mai rapide a medicamentului din ser în ţesuturi. În cazul propofolului, pentobarbitalului, sevoflurane şi isoflurane s-au observat o mai rapidă instalare a efectului la femei.

Există diferenţe între sexe şi pentru alte medicamente utilizate în anestezia generală (tabel 2).

Concluzii

La ora actuală se demonstrează că anumite clase de medicamente produc destul de multe diferenţe în funcţie de gen. Susceptibilitate mare a femeilor de a dezvolta torsada vârfurilor şi prelungirea intervalului QT în cazul administrării de medicamente care prelungesc repolarizarea cardiacă: antiaritmice, antihistamine, antipsihotice.

Unele structuri medicamentoase (Terfenadina, Astemizol, Terolidine, Droperidol, Lidoflazine, Sertindole, Levometadil şi Cisapride) au fost deja retrase de pe piaţă, în unele ţări, sau au fost restricţionate sever datorită potenţialului mare de a induce torsada vârfurilor sau alungirea intervalului QT.

După toate studiile efectuate la animale, cât şi la oameni, s-a ajuns la concluzia că diferenţele între sexe în ceea ce priveşte farmacocinetica şi farmacodinamia medicamentelor există, însă, într-o măsură destul de redusă.

Pentru a pune în evidenţă aceste diferenţe între sexe este nevoie de timp şi de studii clinice, care să includă un număr mare de persoane.

Bibliografie

1. Burger D, van der Heiden I, la Porte C, van der Ende M, Groeneveld P, Richter C, Koopmans P, Kroon F, Sprenger H, Lindemans J, Schenk P, van Schaik R. Interpatient variability in the pharmacokinetics of the HIV non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor efavirenz: the effect of gender, race, and CYP2B6 polymorphism. Br. *J. Clin. Pharmacol.*, 2006 Feb;61(2):148-54.
2. Clark R. Sex differences in antiretroviral therapy-associated intolerance and adverse events. *Drug Saf.*, 2005;28(12):1075-83.
3. Craft RM., Sex differences in drug- and non-drug-induced analgesia. *Life Sci.*, 2003 May 2;72(24):2675-88.
4. El-Eraky H, Thomas SH. Effects of sex on the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of quinidine. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2003 Aug;56(2):198-204.

Scanned with OKEN Scanner

CONSIDERAŢII ASUPRA "INTOLERANŢEI LA ALCOOL" ÎN PREZENŢA MEDICAMENTELOR

Ababii Rareş-Costinel, Pantea Ioana-Alexandra, Cătălina Elena Lupuşoru, Cristina Mihaela Ghiciuc
UMF Gr.T. Popa Iaşi
Disciplina de Farmacologie-Algeziologie, Iaşi, România

Abstract: Introduction: Disulfiram inhibits the oxidation of acetaldehyde; this reaction is the basis for the use of disulfiram in encouraging alcohol abstinence. The reaction which includes facial flushing, throbbing headache, hypotension, palpitations, tachycardia and nausea and vomiting starts 5-15 min after drinking alcohol and lasts several hours. It is rarely dangerous but collapse, cardiac arrhythmias and even death have occurred. The aim of the paper was to review data on "alcohol intolerance" induced by drugs. **Method and material:** The databases Elsevier Science Direct, Ebsco – Medline and Springerlink were searched for keywords as "alcohol intolerance", "disulfiram-like". **Results:** Metronidazole, like disulfiram, inhibits aldehyde dehydrogenase and causes acetaldehyde accumulation in the body. The reaction is likely to be more severe the higher the dose of metronidazole and the amount of alcohol ingested. Interactions have occurred in women using vaginal metronidazole but are uncommon. Patients should not drink alcohol while taking metronidazole and for 48 hr after stopping it. The data sheet for tinidazole, a related drug, warns about the possibility of a disulfiram-like interaction although there are no published reports of such effects. A disulfiram-like reaction also occurs with the parenteral cephalosporin, cephamandole. In susceptible patients this reaction may be triggered by small amounts of alcohol in cough linctuses, some mouthwashes and food. Flushing may occur if alcohol-containing substances (e.g. aftershave lotions) are applied to the skin. **Discussions and conclusions:** Patients should abstain from alcohol while taking the antibiotic and for 72 hr (or 1 week in cases of renal impairment) after stopping it. **Keywords:** disulfiram-like, drugs, alcohol.

Introduction

Disulfiram inhibits the oxidation of acetaldehyde; this reaction is the basis for the use of disulfiram in encouraging alcohol abstinence. Disulfiram-ethanol reaction refers to the unpleasant symptoms experienced upon drinking alcoholic beverages after having previously ingested disulfiram.

Classically, the disulfiram-ethanol reaction symptoms have been attributed to the inhibition of the hepatic aldehyde dehydrogenase and the subsequent accumulation of toxic amounts of acetaldehyde in the blood.

Scanned with OKEN Scanner

Besides disulfiram, disulfiram-like reactions may also occur in patients who have ingested alcohol after treatment with a number of pharmaceutical agents. [Karamanakos, 2007b] The reaction which includes facial flushing, throbbing headache, hypotension, palpitations, tachycardia and nausea and vomiting starts 5-15 min after drinking alcohol and lasts several hours. It is rarely dangerous but collapse, cardiac arrhythmias and even death have occurred. The physical and behavioral effects of drugs and alcohol in combination are important considerations for medical professionals whether the patients they treat are occasional or moderate drinkers or chronic alcoholics.

The Food and Drug Administration encourages physicians, in taking medical histories, to place increased emphasis on the history and patterns of patients' alcohol consumption. Information helpful in diagnosis and in anticipating possible alcohol-drug interactions includes how much alcohol an individual usually consumes and whether impulsive drinking or chronic dependence on alcohol may interfere with compliance with drug use.

The aim of the paper was to review data on "alcohol intolerance" induced by drugs.

Method and material

The databases Elsevier Science Direct, Ebsco – Medline and Springerlink were searched for keywords as "alcohol intolerance", "disulfiram-like".

Results

An interaction between alcohol and a drug is any alteration in the pharmacologic effects of either due to the presence of the other. As a treatment for alcohol abuse, disulfiram (Antabuse) acts to enforce abstinence. If a patient taking disulfiram consumes alcohol, the resulting accumulation of acetaldehyde will cause a rise in blood pressure, flushing of face, tachycardia, pounding headache, sense of apprehension, dizziness, rapid breathing, nausea, vomiting, weakness, and fainting. Depending on the doses of the drug and alcohol, the effects can be fatal.

Among intolerance syndromes following ethanol intake, two major clinical groups of alcohol-related flushing syndromes can be discriminated. In addition to alcohol, the first type of flushing can be associated with intake of certain drugs and is therefore called ***drug – alcohol flushing***. The second group is termed "***simple alcohol flushing***" because it is not related to any drug-intake. Simple alcohol flushing affects 3–29% of Occidentals, but as it can be found in 47–85% of (predominantly Asian) Orientals it is also referred to as "Oriental flushing." [Sticherling, 1999]

Scanned with OKEN Scanner

The therapeutic dose of disulfiram induces not only flushing following alcohol intake, but may lead to sensation of heat, hypotension, palpitation, dizziness, vomiting, and even unconsciousness, and collapse. In drug – alcohol flushing the intensity apparently does not increase with larger alcohol quantities. Symptoms are usually less severe in drug – alcohol flushing than in simple alcohol flushing. [Sticherling, 1999]

In combination with alcohol, some drugs may cause disulfiram-like reactions of nausea, vomiting, and headache, and possibly convulsions. In general, these interactions are milder than the reactions to disulfiram, and are due to the drugs' inhibition of alcohol metabolism.

Several drugs are incriminated to produce flushing after ingestion of alcohol. Such reactions have been reported following a number of drugs such as Metronidazole, Tinidazole, Griseofulvin, cephalosporins (Cefamandole, Cefoperazone, Moxalactam), Chloramphenicol, Isoniazid, Quinacrine, Procarbazine, Furazolidone and sulfonylurea antidiabetic drugs (Chlorpropamide, Tolbutamide). [Soghoian, 2007, Kitson, 1987,] Recently it was published the first reported case of disulfiram-like reaction caused by cyproterone, a steroidal antiandrogen. [Nitzan, 2007]

The underlying mechanism of pharmaceutical agents that produce ethanol intolerance, often depicted as disulfiram-like reaction, is believed to be the accumulation of acetaldehyde in the blood, due to inhibition of the hepatic aldehyde dehydrogenases.

Diverse pathogenetic mechanisms have been discussed, and a genetic background seems likely. In addition to elevated drug blood levels, certain isoenzymes of flush patients might be more sensitive to inhibitory effects of chlorpropamide. Both mitochondrial and cytosolic alcohol-degrading enzymes are inhibited by disulfiram, resulting in the so-called antabus effect in almost all individuals taking the drug. Similar mechanisms weere proposed to be operative in other alcohol-related drug reactions that are caused, for example, by antibiotics (cephalosporins, moxalactam, nitroimidazoles, griseofulvin). [Sticherling, 1999]

Metronidazole, an effective antianaerobic agent, has been reported to have aversive properties when ingested with ethanol. This was thought to be due to the blocking of hepatic aldehyde dehydrogenase enzyme followed by the accumulation of acetaldehyde in the blood. However, based on animal studies and on only 10 human case reports, the existence of metronidazole-related disulfiram-like reaction has recently been questioned.

On animal studies, it was demonstrated that Metronidazole, unlike disulfiram, neither inhibits aldehyde dehydrogenases of the liver nor increases blood acetaldehyde. Thus, it seems that there is no proper explanation for the reported disulfiram-like reaction of this antimicrobial agent after alcohol intake. [Karamanakos, 2007]

Scanned with OKEN Scanner

A study on healthy volunteers shows that metronidazole does not have an effect on blood acetaldehyde concentrations when ingested with ethanol and does not have any objective or subjective disulfiram-like properties. However, it is possible that disulfiram-like reaction can occur in some subgroups and by other mechanisms than the inhibition of hepatic aldehyde dehydrogenase enzyme. [Visapaa, 2002]

Metronidazole, like disulfiram, inhibits aldehyde dehydrogenase and causes acetaldehyde accumulation in the body. The reaction is likely to be more severe the higher the dose of metronidazole and the amount of alcohol ingested. Interactions have occurred in women using vaginal metronidazole but are uncommon. Patients should not drink alcohol while taking metronidazole and for 48 hr after stopping it. The data sheet for tinidazole, a related drug, warns about the possibility of a disulfiram-like interaction although there are no published reports of such effects.

A disulfiram-like reaction also occurs with the parenteral cephalosporin, cephamandole.

In susceptible patients this reaction may be triggered by small amounts of alcohol in cough linctuses, some mouthwashes and food. Flushing may occur if alcohol-containing substances (e.g. aftershave lotions) are applied to the skin.

Certain beta-lactam antibiotics with a 1-methyltetrazole-5-thiol sidechain (such as moxalactam, cefamandole and cefoperazone) may induce an unpleasant "disulfiram-like" reaction in drinkers of alcohol. The symptoms are due to abnormally elevated blood acetaldehyde levels consequent upon the inactivation of hepatic aldehyde dehydrogenase. There is very little direct effect of the antibiotics on this enzyme and therefore it is concluded that a reactive metabolite of the antibiotics' essential sidechain is responsible for the reaction. [Kitson, 1987]

For Tolbutamide there are distinct differences in effects among occasional drinkers as opposed to chronic alcoholics. Whereas short-term consumption of large amounts of alcohol increases tolbutamide's half-life, chronic alcoholism causes a significant decrease in this drug's half-life. Because of unpredictability of these reactions, patients should be cautioned about excessive intake of alcohol whentaking tolbutamide, chlorpropamide, acetohexamide and tolazamide. Alcohol also has the ability to increase the rate of metabolism of tolbutamide and other sulfonylureas following the chronic consumption of large amounts of alcohol.

Experimental studies regarding the effects of other drugs on the activity of the hepatic aldehyde dehydrogenases, demonstrated that disulfiram, chloramphenicol, and furazolidone inhibited aldehyde dehydrogenase ALDH2. Moreover, as expected, disulfiram and chloramphenicol significantly increased blood acetaldehyde levels after ethanol administration.

Scanned with OKEN Scanner

Aldehyde dehydrogenase ALDH1A1 was also inhibited by disulfiram and furazolidone, whereas chloramphenicol had no effect on the activity of this cytoplasmic isozyme of aldehyde dehydrogenase. [Karamanakos, 2007]

Studies on animals (rats) suggested that the mechanism behind metronidazole related disulfiram-like reaction might be located in the gut flora instead of the liver. Metronidazole leads to the overgrowth of aerobic flora in the large intestine by reducing the number of anaerobes. According to these studies, this shift may increase intracolonic bacterial acetaldehyde formation if ethanol is present. The increase in intracolonic acetaldehyde after metronidazole treatment is probably due to the replacement of intestinal anaerobes by colonic mucosal alcohol-containing aerobes. [Tillonen, 2000]

A new insight into the mechanism of alcohol intolerance produced by various substances suggests that the ability to elevate brain serotonin seems to be the common denominator of many drugs propagating ethanol intolerance. Recent laboratory work investigated the mechanisms of the disulfiram-like reaction produced by a number of commonly used medicinal products. It was demonstrated, against the common belief, that some of these drugs do not produce a typical disulfiram-like reaction, because they do not inhibit hepatic aldehyde dehydrogenase enzyme nor increase blood acetaldehyde. Alcohol, on the other hand, interacts with serotonergic synaptic transmission in the brain in several ways. Even a single dose of ethanol alters various aspects of the serotonergic system. It was demonstrated that Chloramphenicol, Furazolidone, Metronidazole, and Quinacrine shared the common property to enhance brain serotonin, whereas a respective effect of ethanol is well established. Based on these findings, it was concluded that the ethanol intolerance known to be produced by some drugs, whether aldehyde dehydrogenase enzyme is inhibited or not, could be the result of a "toxic serotonin syndrome", as in the case of the concomitant use of serotonin-active medications. [Karamanakos, 2007]

In the case of persons with chronic alcoholic disease, it is possible that alcohol induction of CYP2E1 isoenzyme to be involved. [Thallinger, 2006]

Disulfiram-like reaction is a rare adverse effect associated with the use of cyproterone acetate and may be of idiosyncratic nature. [Nitzan, 2007]

That antihistamines, benzodiazepines, and barbiturates enhance alcohol sedation hardly needs mentioning to a physician, but it may be prudent to mention this interaction to the patient when prescribing the drug. Alcohol can exacerbate any type of urticaria, either due to the increased peripheral vasodilatation caused by this chemical or by degranulation of mast cells. It is therefore only natural that alcohol may interact with histamine-liberating agents such as opiates in these conditions and with aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in intolerance reactions. [Zachariae, 1999]

Scanned with OKEN Scanner

Discussions and conclusions

Regarding the amount of alcohol consumed worldwide, the rate of intolerance reactions is low. Patients should abstain from alcohol while taking the antibiotic and for 72 hr (or 1 week in cases of renal impairment) after stopping it.

Disulfiram-like reaction is a rare adverse effect associated with the use of some drugs. Nonetheless, clinicians should be familiar with the untoward effect of the concomitant use of drugs and alcohol.

References

1. Karamanakos P.N., et al., Comment on "Disulfiram-like effect of cyproterone acetate" [Z. Nitzan, M. Dan, Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. (2007b)], *Eur. J. Obstet. Gynecol.*, 2008, doi:10.1016/j.ejogrb.2008.01.015
2. Karamanakos PN, Pappas P, Boumba VA, Thomas C, Malamas M, Vougiouklakis T, Marselos M. Pharmaceutical agents known to produce disulfiram-like reaction: effects on hepatic ethanol metabolism and brain monoamines. *Int. J. Toxicol.*, 2007 Sep-Oct;26(5):423-32.
3. Kitson TM, The effect of cephalosporin antibiotics on alcohol metabolism: a review. *Alcohol* (Fayetteville, N.Y.) 1987 May-Jun; Vol. 4 (3), pp. 143-8.
4. Nitzan Zohar, Dan Michael, Disulfiram-like effect of cyproterone acetate, *Eur. J. Obstet. Gynecol.*, 2007, doi:10.1016/j.ejogrb.2007.11.004
5. Soghoian S, Wiener SW, Diaz-Alcal JE. Toxicity, Disulfiram, http://www.emedicine.com. Last updated, January 8, 2007.
6. Sticherling M, Brasch J. Alcohol: intolerance syndromes, urticarial and anaphylactoid reactions. *Clin. Dermatol.*, 1999 Jul-Aug;17(4):417-22.
7. Thallinger C, Joukhadar C. [Cytochrom-P450 mediated drug interactions caused by antibiotics] *Wien Med. Wochenschr.*, 2006 Sep;156(17-18):508-14.
8. Tillonen J, Väkeväinen S, Salaspuro V, Zhang Y, Rautio M, Jousimies-Somer H, Lindros K, Salaspuro M. Metronidazole increases intracolonic but not peripheral blood acetaldehyde in chronic ethanol-treated rats. *Alcohol Clin. Exp. Res.*, 2000 Apr;24(4):570-5.
9. Visapää JP, Tillonen JS, Kaihovaara PS, Salaspuro MP, Lack of disulfiram-like reaction with metronidazole and ethanol. (eng; includes abstract) By *The Annals Of Pharmacotherapy* [Ann Pharmacother], ISSN: 1060-0280, 2002 Jun; Vol. 36 (6), pp. 971-4;
10. Zachariae H. Alcohol interactions with drugs and its effect on the treatment of skin diseases., *Clin. Dermatol.*, 1999 Jul-Aug;17(4):443-5.

Scanned with OKEN Scanner

ISBN 978-973-37-1350-0

Scanned with OKEN Scanner